HAL
open science

Étude ACCRA : Anesthésie sans opiacés utilisant la Clonidine en Chirurgie Colo-Rectale coelioscopique pour Réhabilitation Accélérée, étude observationnelle rétrospective au CHU de Grenoble

Virgile Seiffert

To cite this version:

Virgile Seiffert. Étude ACCRA : Anesthésie sans opiacés utilisant la Clonidine en Chirurgie Colo-Rectale coelioscopique pour Réhabilitation Accélérée, étude observationnelle rétrospective au CHU de Grenoble. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02890208

HAL Id: dumas-02890208

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02890208

Submitted on 6 Jul 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de l'archive ouverte DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES – UFR DE MEDECINE DE GRENOBLE
Année 2019 - 2020

Etude ACCRA : Anesthésie sans opiacés utilisant la Clonidine en chirurgie Colo-Rectale coelioscopique pour Réhabilitation Accélérée, étude observationnelle rétrospective au CHU de Grenoble.

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE
DE DOCTEUR EN MÉDECINE, DIPLÔME D'ÉTAT.

Mr Virgile SEIFFERT
[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 01.07.2020 à la Faculté de Médecine de Grenoble devant le Jury composé de :

Président du jury :

M. le Professeur Jean François PAYEN DE LA GARANDERIE

Membres du jury :

M. Le Professeur Pierre ALBALADEJO

M. Le Professeur Pierre BOUZAT

M. Le Professeur Jean Luc FAUCHERON

M. Le Docteur Florian GRIMALDI, directeur de thèse

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Résumé

Introduction : les patients opérés de chirurgie colo-rectale programmée ont une morbidité péri-opératoire supérieure à 30%. L'épargne des morphiniques est au coeur de la réhabilitation post opératoire. L'anesthésie sans morphinique (OFA) tend à se développer avec les agonistes α2 adrénergiques comme la clonidine. La tolérance hémodynamique de ces molécules freine leur utilisation.

Matériels et méthodes : ACCRA est une étude rétrospective observationnelle s'intéressant aux patients opérés de chirurgie colorectale programmée par coelioscopie entre avril 2019 et avril 2020. L'objectif principal était d'analyser la tolérance hémodynamique des patients ayant bénéficié d'un protocole d'OFA basé sur la clonidine. Les objectifs secondaires étaient la tolérance hémodynamique post opératoire, la qualité du bloc sympathique per anesthésique, les doses de drogues anesthésiques et antalgiques utilisées, les durées de séjour patient, les complications avant le 7e jour post opératoire et l'analyse des conversions en laparotomie.

Résultats : 114 patients ont été opérés de chirurgie colorectale programmée sur la période d'étude ; 42 ont bénéficié du protocole OFA du service. 48% des patients ont eu au moins un événement hémodynamique significatif. Parmi les 13 patients n'ayant pas bénéficié du protocole OFA, la proportion est de 38%.

Conclusion : L'OFA à base de clonidine est à risque d'évènements hémodynamiques ; une étude randomisée comparant cette technique, à une anesthésie avec épargne morphinique multimodale, serait nécessaire pour détecter un éventuel sur-risque cardio-vasculaire et pour préciser les bénéfices en terme de réhabilitation post-opératoire.

Mots clés : OFA, clonidine, RAC, hypotension per-opératoire

Filière : Anesthésie et Réanimation

THÈSE SOUTENUE PAR : SEIFFERT Virgile

TITRE : Etude ACCRA : Anesthésie sans opiacés utilisant la Clonidine en chirurgie Colo-Rectale coelioscopique pour Réhabilitation Accélérée, étude observationnelle rétrospective au CHU de Grenoble.

Les patients opérés de chirurgie colo-rectale programmée ont une morbidité péri-opératoire supérieure à 30%. L'épargne des morphiniques est au coeur de la réhabilitation post opératoire. L'anesthésie sans morphinique (OFA) tend à se développer avec les agonistes α2 adrénergiques comme la clonidine. La tolérance hémodynamique de ces molécules freine leur utilisation.

ACCRA est une étude rétrospective observationnelle s'intéressant aux patients opérés de chirurgie colorectale programmée par coelioscopie entre avril 2019 et avril 2020. L'objectif principal était d'analyser la tolérance hémodynamique des patients ayant bénéficié d'un protocole d'OFA basé sur la clonidine. Les objectifs secondaires étaient la tolérance hémodynamique post opératoire, la qualité du bloc sympathique per anesthésique, les doses de drogues anesthésiques et antalgiques utilisées, les durées de séjour patient, les complications avant le 7e jour post opératoire et l'analyse des conversions en laparotomie.
114 patients ont été opérés de chirurgie colorectale programmée sur la période d'étude ; 42 ont bénéficié du protocole OFA du service. 48% des patients ont eu au moins un événement hémodynamique significatif. Parmi les 13 patients n'ayant pas bénéficié du protocole OFA, la proportion est de 38%.

L'OFA à base de clonidine est à risque d'évènements hémodynamiques ; une étude randomisée comparant cette technique, à une anesthésie avec épargne morphinique multimodale, serait nécessaire pour détecter un éventuel sur-risque cardio-vasculaire et pour préciser les bénéfices en terme de réhabilitation post-opératoire

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 26/06/20

LE DOYEN

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

Pr. Patrice MORAND

Pr. Jean-François PAYEN

Mr smith
Un médecin consciencieux doit mourir avec le malade.
Le commandant d'un bateau périt avec le bateau, dans les vagues.
Il ne lui survit pas.

Mme smith
On ne peut comparer un malade à un bateau.

Mr smith
Pourquoi pas ? Le bateau a aussi ses maladies ;
D'ailleurs ton docteur est aussi sain qu'un vaisseau ;
Voilà pourquoi encore il devrait périr en même temps que le malade
comme le docteur et son bateau.

Mme smith
Ah ! Je n'y avais pas pensé.... C'est peut être juste....
Et alors, quelle conclusion en tires tu ?

Mr smith
C'est que tous les docteurs sont des charlatans.
Et tous les malades aussi.
Seule la marine est honnête en Angleterre.

Mme smith
Mais pas les marins.

Mr smith
Naturellement.

La Cantatrice Chauve, Eugène Ionesco 1972

‘‘ La morphine a été inventée pour que les médecins dorment tranquilles ”

Jean Rostand

Remerciements :

A Mr le Professeur Jean-François PAYEN DE LA GARANDERIE, je suis très honoré que vous ayez accepté de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour vos précieux enseignements ainsi que pour votre investissement dans la formation des internes, soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Mr le Professeur Pierre ALBALADEJO, merci pour votre encadrement et les nombreuses remarques que vous avez apportés lors de l'élaboration de ce travail, soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A Mr le Professeur Pierre BOUZAT, merci pour vos conseils et le plaisir que j'ai eu de travailler avec vous lors de mon stage au bloc des urgences – déchocage, soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A Mr le Professeur Jean-Luc FAUCHERON, merci de participer à ce jury de thèse d'anesthésie et d'y amener votre expérience et votre expertise, soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

A Mr le Docteur Florian GRIMALDI, merci de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir fait l'honneur de le diriger. Votre expérience et votre dynamisme ont permis son aboutissement. Merci également pour votre encadrement et vos enseignements dans les cadre du stage en réanimation polyvalente chirurgicale.

Aux personnels médicaux et paramédicaux qui ont encadrés ces douze années de médecine

De l'externat au CHU de Reims, au professeur Léon pour la découverte de l'anesthésie réanimation, et aux internes qui m'ont conforté dans cette voie, Delphine Jean Loic Hamza
De mes stages au CH de Charleville-Mezières au SAU et en Gynécologie Obstétrique
De mon premier stage d'interne à Thonon les Bains, mentions spéciales à Jéremy pour la découverte du ski de rando, à l'équipe du réveil et le légendaire Rocco, Antho, Jean Yves (le Mont Grange sur les avants bras ça fait peur quand même)
De mon stage à Sallanches, quelle équipe et quel stage !, un grand merci entre autres, au docteur Bernard Brechignac pour vos enseignements, votre implication et l'apprentissage de ce beau métier.
De la clinique générale d'Annecy, pour cette expérience différente et très enrichissante.
Du CHU de Grenoble : en anesthésie en chirurgie viscérale, en réanimation pédiatrique, en réanimation polyvalente chirurgicale, des gardes de jeune interne aux gardes sénioriées, en anesthésie pédiatrique, top sur tous les points, au bloc des urgences et au déchocage, en gynécologie obstétrique pour finir (j'aurais dû venir avant!)
Du bloc opératoire d'Annecy, deux fois déjà, et bientôt comme assistant, formidable équipe en place et bons souvenirs avec celles qui sont parties Nelly, Anne Claire, Evodie. C'est avec beaucoup de plaisir que je vous rejoins
De la réanimation polyvalente d'Annecy, merci Michel, Didier, David, Albrice et tout le monde pour votre accueil, votre rigueur et votre ambiance, vous m'avez appris beaucoup, PAC l'inarrétable et irrenplaçable, Etienne pour la formation pendant le stage et ce mémoire, et Michel (l'Autre) pour ta bonne humeur et tes enseignements (et très bon choix de skis, vivement qu'on y retourne), c'est un honneur d'être assistant à vos côtés.

Aux amis des Ardennes, Vico (et oui ça commence à dater) Jb Maya depuis la maternelle, Saint Rémi avec Louis, Guillaume, Polo, Ugo, Marinou, Fanny (on cherche quoi là ? …), Yann pour les étés à Saint Briac.
La Fac de Reims, Florian Alex et Mélou Gaetan Tom et les révisions ecn-terrasse, MAM le Dav Aurore, Marinou et Raph (promis les 10 prochaines fois vous dormez chez moi) et Fanny toujours, les WEI, le RIP, les Galas champagne, le Gin Pamp, les pots cafets …
Les copains de Thonon, Mathou et Quentin, Pierre et Marion, Alex Carlito Valentin et Clémence Marie Nadège ... pour le ski, les apéros, la dinde de Noël et la soirée de l'espace de la coloc et aussi tous ces petits weeks ends (c'est quoi déjà le prochain ?)
L'internat de Sallanches, Alex, Isa, Lise, Elise, Adri, Loic, Alisson, Faustine, Marie, Manon, Anne Gaelle, pour les randos et les 1000 photos du Mont Blanc, les soirées barbec au bord du lac, les apéros chez Vez
Pour la coloc d'Annecy avec Cédricou et les voisins et la voissine, Manu et Ben, La Clusaz, les contres-soirées présidentielles tantô communiste – tantô belge et j'en passe
La coloc des quais avec Stannou d'abord, les astreintes qui tuent et le vélo de 6h du mat, puis BlanBlan Marie et Jeg, les pti plats les bastilles
A tous les co-internes, Jojo la cardiologue passionnée d'enfants requins, la team du service en Jachère Mathou Clairette Clem Aldric, Guillaume Margaux Rocoyoyo Gaetan et Vivi, Thib le jeune et Thib le jeune papa, Jordy, Solène, Barbie, Joris, Cloé Mama Blanblan et la folle team de pédiatrie, marjo, zozo, Kash, tib, Sylvie, élo, alex bart ferdaous ….

A tous ceux que je n'ai pas pu citer, amis, cointernes, iade, médecins …

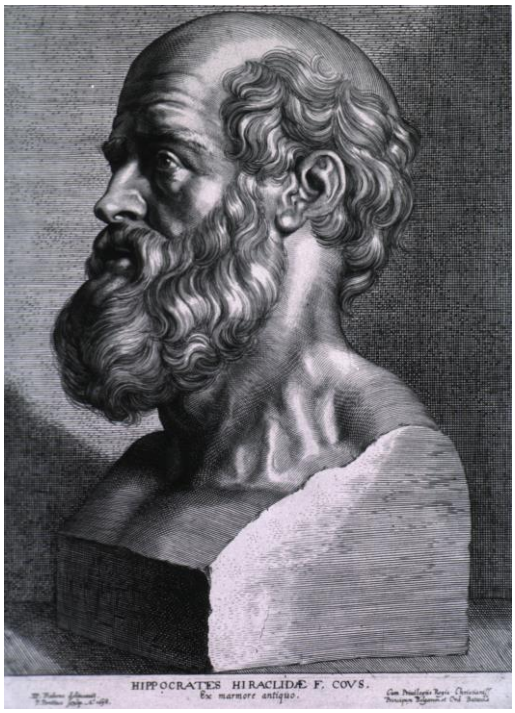
A Mathou, de la première coloc bunker - vue hopital avec la recherche du bar ouvert de Thonon (jamais trouvé), l'initiation au trail (comme quoi c'était un bon départ cette collinette du feu), les sessions Villarlurin JP raclette, puis la 2e coloc chalet au fioul au pied de la montagne (pensées pour ma voiture blanche et ton sac abs …), toujours prette à tout (une expé recherche sur de la viscosité si si ça va être top, on boira des pina coladas …)
A Martou, du 1er canap du 1er jour avec jaz, à la coloc du fromage, aux discussions boulots souvent trop sérieuses, à toutes les sessions ski, les sessions landaises à l'arrache, la dispo tour du monde aux 10 planches de surf cassées volées abandonnées (et t'as passé ta thèse maintenant, je te dirai plus jamais de revenir à l'hosto, les soirs de doutes en face de l'océan)
Les copains de Grenoble Jaz, Fif et les 2 jojo, Hayo, Ben, Poipoi, Quentin, Yougo, Pierrot, Aux voisins, Alex Guigui Stannou de la première fois aux arcs puis les colocs puis les mariages, les sessions paddle, les sessions kayak, le Ski et le Japow ; on se refait ça quand ?
La voisine, ses articulations en mousse et l'oeil de la folie qui survient parfois (je me rappellerai toujours du costume de hockey – poutine), la glisse avec la ririboard
A la voisinade, Manon, Dudu, Omar, Tonio, Camille, Momo, Soso, Max, Adri …

A Alice, merci d'être venue à Grenoble pour cette belle rencontre qui a illuminé ma vie, pour toute cette énergie et ces projets en commun.
Notre amour m'est précieux et j'ai hâte de t'avoir auprès de moi.

A ma famille, les deux grands-mères, Tati Marie pour la peinture le bricolage les étés en Bretagne, Doudi et sa petite famille, les cousins – cousines - oncles et tantes Seiffert, les Choin et les Moiny, Tati Danielle pour avoir été à nos côtés si souvent,
A Jean Zaza Juju David Olivier Mamu Vivi pour tous ces bons moments à la montagne
A Mme Brantz, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi

A mon Tibo, on a toujours été ensemble, depuis tout petit jusqu'à la fac à Reims, pour tous ces moments partagés, même quand ce n'est pas facile
A mon Doudou, je suis quand même un petit peu jaloux que tu sois bloqué à Tahiti pendant que je passe cette thèse, mais bon on remettra ça, sur un surf ou des skis avec Nuch et la petite Ambre

A mon Papa, merci pour tout ce que tu m'as apporté d'inutile comme tu aimais le dire, la passion (tardive) du sport (même si le foot ça n'a pas marché), la lecture (du Club des Cinq aux Trois mousquetaires) et bien sûr la médecine même après m'avoir clairement déconseillé de faire ça … Il faut croire que ça ne m'a pas dégouté de t'avoir vu tant travailler, tant t'impliquer et tant continuer à te former sans relâche, sans doute trop … j'aurais voulu présenter ce travail devant toi et je pense tout le temps à toi
A ma Maman, merci d'avoir fait tourner rond notre petite famille contre vents, marées et tempêtes, ton soutien sans faille dans tous les moments importants, ton courage et ta rigueur au quotidien, la passion dans ton métier, ta gentillesse et ton amour sans bornes.



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

Résumé 7
Remerciements : 10
Abréviations 15
I. Justification de l'étude 16
1. Chirurgie colorectale et réhabilitation accélérée après chirurgie. 16
2. Épargne morphinique et anesthésie sans morphinique 17
3. Les agonistes α2 adrénergiques 19
4. Gestion hémodynamique per anesthésique 20
5. Objectifs de la recherche et critères de jugement 22
II. Matériels et méthodes 24
1. Population d'étude 24
2. Le protocole anesthésique (Annexe 1) 25
3. Collecte des données 26
4. Analyse statistique 26
III. Résultats 27
1. Données épidémiologiques 27
2. Tolérance hémodynamique 29
3. Analyse des consommations de drogues anesthésiques 32
4. Durées de séjour 34
5. Complications post opératoires 36
6. Patients ayant eu une conversion en laparotomie 37
IV. Discussion 38
1. Tolérance hémodynamique 38
2. La consommation d'hypnotique. 42
3. Adhésion au protocole de service 42
4. Antalgie post opératoire 44
5. Autres techniques d'anesthésie 45
6. Complications post opératoires 46
7. Opiacés et progression tumorale 48
8. Apports et limites de l'étude 49
V. Conclusion 51
Bibliographie 52
Annexe : Protocole anesthésique. 65

Abréviations

AG	Anesthésie générale
AIVOC	Anesthésie intra veineuse à objectif de concentration
ALR	Anesthésie loco – régionale
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AINS	Anti inflammatoire non stéroïdien
AVC	Accident vasculaire cérébral
CCR	Chirurgie colo-rectale
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CJP	Critère de jugement principal
CRP	C reactive protéin
ECG	Electrocardiogramme
FA	Fibrillation auriculaire
HIO	Hyperalgésie induite par les opioïdes
IADE	Infirmier anesthésiste diplomé d'état
IDM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle
IPO	Iléus post opératoire
IV	Intra veineux
IVSE	Intra veineux à la seringue électrique
MICI	Maladies inflammatoires chroniques du tube digestif
MOR1	μ opioïd recepteur 1
NVPO	Nausées et vomissements post opératoires
OAP	Œdème aiguë du poumon
OFA	Opioïd free anesthesia
PAM	Pression artérielle moyenne
PCA	Patient controlled analgesia
PCT	Procalcitonine
RAC	Réhabilitation accélérée après chirurgie
RFE	Recommandations formalisée d'expert
SAOS	Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
SIRS	Syndrome inflammatoire de réponse systémique
SNG	Sonde nasogastrique
SSPI	Salle de surveillance post interventionnelle
SVI	Stroke volume index
TAP	Transverse abdominis plane (block)
USC	Unité de surveillance continue

I. Justification de l'étude

1. Chirurgie colorectale et réhabilitation accélérée après chirurgie.

La chirurgie colo-rectale (CCR) représente 40000 procédures annuelles en France dont 80% sont programmées et 78% réalisées sous cœlioscopie en première intention (1). La mortalité de la CCR programmée est de 1 à 2,4% et la morbidité de 31,8 à 35,4% pour respectivement l'abord coelioscopique et par laparotomie (2). Les étiologies les plus pourvoyeuses de CCR sont les néoplasies et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

La complication la plus fréquente en CCR est l'iléus post opératoire (IPO). Son incidence est estimée à 13%. L'IPO est associé aux autres complications post opératoires : lâchage d'anastomose digestive, infection de site opératoire et d'autres complications plus générales comme les rétentions urinaires et les complications cardio-pulmonaires (3). Ces dernières sont associées à la prise d'opiacés (4).

Dans les chirurgies pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), l'incidence de l'IPO est plus élevée, de l'ordre de 28,8%. Les facteurs de risque retrouvés chez ces patients sont un traitement par corticoïdes, une hypoalbuminémie, un syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) ou un sepsis abdominal post opératoire (5).

La réhabilitation accélérée après chirurgie (RAC) est une approche globale du patient, favorisant le rétablissement précoce de ses capacités après la chirurgie. La RAC permet d'améliorer la satisfaction du patient et de diminuer les complications post opératoires. Elle a aussi un intérêt médico-économique avec la diminution de la durée de séjour hospitalier. La RAC en CCR programmée a fait l'objet de recommandations formalisées d'experts (RFE) en 2014 (6).

L'optimisation débute en pré-opératoire avec la correction d'une éventuelle dénutrition et un jeûne limité. En per-opératoire, avec une anesthésie personnalisée intégrant des apports hydriques adaptés, une prévention des nausées et vomissements post opératoires, une analgésie multimodale avec une épargne morphinique, et une limitation des dispositifs chirurgicaux superflus (sondes urinaires, redons …). Enfin en post-opératoire, avec une mobilisation et une reprise d'alimentation précoces (7).

L'incidence de la douleur chronique après chirurgie colorectale coelioscopique est estimée à 17% comme dans les abords ouverts (8). Le bénéfice des protocoles de RAC n'est pas encore démontré dans ce domaine tout comme le rôle de l'OFA (9,10).

2. Épargne morphinique et anesthésie sans morphinique

L'anesthésie a pour objectif le confort du patient et du chirurgien, par l'absence de mémorisation per opératoire, l'absence de douleur et l'immobilité du patient. Il est classique en chirurgie viscérale d'associer un hypnotique, un morphinique et un curare (11).
L'anesthésie balancée représente l'association de plusieurs molécules de classes différentes dans un objectif de synergie, c'est à dire une diminution des doses de ces molécules et donc de leurs effets indésirables (4,12)

Les opiacés sont des agonistes des récepteurs morphiniques endogènes μ, k et δ situés au niveau du système nerveux central spinal et supra-spinal, et en périphérie au niveau des muscles lisses (13).
Ils sont sources de nombreux effets indésirables souvent dose-dépendants : dépression respiratoire associant bradypnée et hypoventilation alvéolaire, baisse de vigilance, hallucinations, syndrome confusionnel, nausées et vomissements post opératoires (NVPO), iléus, rétention aiguë d'urine, prurit voire dépendance selon la durée de traitement (14–18) .

Il existe une hyperalgésie induite par les opiacés (HIO) définie par une augmentation de la sensibilité douloureuse pour un stimulus donné, avec une incidence variant de 14 à 28% (19–21). L'hyperalgésie induite par les opiacés existe pour toutes les molécules de cette classe pharmacologique, quelle que soit la voie d'administration et la durée d'exposition. L'HIO est due à une sensibilisation du système nerveux central notamment via les récepteurs N-methyl-D-Aspartate (NMDA), et une activation gliale. Elle peut être prévenue par la diminution des doses d'opiacés, l'utilisation d'un antagoniste NMDA comme la kétamine et éventuellement d'autres molécules comme la gabapentine ou les anesthésiques locaux (22,23).

L'épargne morphinique et l'anesthésie sans morphinique (opioid free anesthesia ou OFA) visent à diminuer voire éviter l'utilisation des opiacés en per et post-opératoire, l'objectif étant de diminuer leurs effets indésirables et la morbi-mortalité qui en découle (4). Cette épargne fait partie des recommandations des sociétés savantes dans le cadre des protocoles de réhabilitation accélérée.

La pharmacopée disponible pour l'épargne des opiacés fait appel à de nombreuses classes, antalgiques non morphiniques, anti inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens (AINS), anesthésiques locaux intraveineux (IV) ou anesthésie loco-régionale (ALR), kétamine, agonistes α2 adrénergiques, neuroleptiques, anti épileptiques, stabilisants de membrane (magnésium).

Il manque à l'heure actuelle des données scientifiques solides pour recommander de faire de l'anesthésie sans morphiniques ou de privilégier l'emploi de certaines molécules dans un protocole d'épargne morphinique à l'exception de la lidocaïne IV (24). L'OFA est une technique d'anesthésie de plus en plus répandue au sein des blocs opératoires sans preuve de sa supériorité vis à vis d'une anesthésie balancée avec une épargne morphinique per opératoire (25,26). A l'heure actuelle, il n'existe pas de différence significative en terme de douleur post opératoire chez les patients ayant bénéficié d'un protocole OFA par rapport

aux patients ayant reçu des morphiniques en per opératoire, mais il y a une diminution de certains effets indésirables post opératoires comme les NVPO (27).

3. Les agonistes α2 adrénergiques

Les agonistes α2 adrénergiques, représentés par la clonidine et la dexmedetomidine, sont fréquemment utilisés dans les protocoles d'OFA comme alternative aux opioïdes (28–30).

L'action hypnotique est due à une inhibition pré et post-synaptique des récepteurs α2 adrénergiques dans le locus coeruleus. L'hypnose est différente de celle observée avec les agonistes des récepteurs à l'acide γ-aminobutyrique (GABA). Chez les patients bénéficiant d'un traitement par agonistes α2 adrénergiques, on observe un maintien des capacités d'éveil et des fonctions cognitives, avec une meilleure tolérance vis à vis de la douleur et de l'inconfort (31).

L'action analgésique est médiée par l'action sur les récepteurs α2 adrénergiques supra spinaux et spinaux. La transmission de la douleur est supprimée par l'hyperpolarisation des interneurones et la réduction de la libération de neurotransmetteurs pro-nociceptifs comme la substance P et le glutamate (31).

Par ces mécanismes, il a été mis en évidence que l'utilisation des agonistes α2 adrénergiques permettent une épargne hypnotique et antalgique per opératoire (28,32,33). En post opératoire, ils permettent une diminution de l'incidence de NVPO et retour du transit plus rapide avec une diminution de l'incidence de iléus post-opératoire (34). Leur intérêt dans l'épargne morphinique post-opératoire est plus discuté, 2h de bénéfice antalgique pour la dexmedetomidine et jusqu'à 16h pour la clonidine (35,36). Il n'existe pas d'hyperalgésie post opératoire et la consommation de morphine en post opératoire semble comparable (27)

L'utilisation des agonistes α2 adrénergiques reste limitée en raison de leurs effets secondaires hémodynamiques. Ils entrainent une inhibition sympathique et une activation parasympathique par activation des récepteurs α2 adrénergiques des neurones du centre vasomoteur bulbaire. La conséquence hémodynamique pour la dexmedetomidine est le plus souvent une bradycardie et pour la clonidine une hypotension artérielle (37,38). Cette différence clinique s'explique par la différence de sélectivité pour les récepteurs α2 adrénergiques.

Les deux molécules ont été testées dans de nombreux protocoles anesthésiques avec ou sans opiacés, à des doses variables, en prémédication, en per opératoire et en post opératoire, par voie orale, intraveineuse, intrathécale ou périnerveuse (36,39,40).
Elles sont aussi utilisées en pédiatrie, dans la prévention du frisson post anesthésique et dans les syndromes de sevrage alcoolique ou médicamenteux (41–44)
En réanimation, elles sont utilisées en sédation légère et modérée, pour prévenir le délirium, et dans la sédation procédurale pour les fibroscopies bronchiques ou la ventilation non invasive (45–47).

4. Gestion hémodynamique per anesthésique

L'hypotension artérielle est fréquente sous anesthésie générale (AG). L'incidence varie de 5 à 99% selon la définition donnée et 41% des patients ont au moins une mesure de pression artérielle systolique (PAS) inférieure à 80mmHg (48).
L'hypotension artérielle est associée à une augmentation de la morbidité neurologique, cardiovasculaire- (OR 1.67 [IC 95% 1.31 – 2.13], rénale (OR 1.39 [IC 95% 1.09 – 1.77], respiratoire et à une augmentation de mortalité en péri-opératoire (OR 1.29 [IC 95% 1.19 – 1.41] (49,50).

Une PAM inférieure à 55mmHg, même pendant une courte période, est associée à des lésions myocardiques et rénales (51). La répétition des épisodes hypotensifs et/ou de grandes variations de la pression artérielle, sont associées à des complications rénales et une surmortalité (52,53).

La définition de l'hypotension artérielle per-opératoire n'est pas consensuelle, les seuils habituellement retenus sont une PAS inférieure à 80mmHg, une pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à 60mmhg ou une diminution de 30 à 50% de la pression artérielle de base (48). Dans l'étude INPRESS, la gestion individualisée de la pression artérielle ciblait une variation de PAS inférieure à 10% de la valeur de base. Dans le groupe contrôle, une correction était apportée par de l'éphédrine en première intention si la PAS était inférieure à 80mmHg ou inférieure à 40% de sa valeur de base (54).

Malgré une définition non consensuelle, il semble que les objectifs de pression artérielle soient plus élevés chez les sujets âgés hypertendus (55). La prise en charge hémodynamique des patients au bloc opératoire semble nécessiter des cibles tensionnelles personnalisées.

Pour prévenir ces complications, un monitorage du débit cardiaque peut être proposé, chez des patients sélectionnés, notamment pour des chirurgies majeures et/ou les patients à risque de complications cardio-vasculaires, notamment guidé par l'utilisation des score comme le POSPOM (56–60).
Le remplissage vasculaire doit être titré et les apports liquidiens adaptés au patient, au type de voie d'abord et de chirurgie (61–63).

Il n'existe pas de recommandations sur la prise en charge d'une hypotension artérielle au bloc opératoire. Les étiologies de ces hypotensions sont nombreuses : vasoplégie post-induction anesthésique, conséquence de la chirurgie (compression cave,

clampage vasculaire …), complication per-opératoire (hémorragies …). La gestion thérapeutique peut être différente, par remplissage vasculaire, amines vasopressives ou inotropes.

L'anesthésie doit contrôler les réactions sympathiques liées à la stimulation douloureuse, liée à la gestion des voies aériennes et à la chirurgie. En effet, la douleur est une expérience consciente qui n'est donc pas évaluable pendant une anesthésie autrement que par les réactions du système nerveux végétatif et notamment une hypertension artérielle (HTA) et/ou une tachycardie (64,65).

Une hypertension per opératoire peut majorer le saignement du site opératoire et entraîner des complications propres cardiovasculaires (œdème aigue du poumon ou OAP, hémorragie intracrânienne, dissection artérielle).

La tachycardie entraîne une augmentation du travail myocardique délétère chez les patients coronariens et la polypnée peut gêner l'exposition chirurgicale sous cœlioscopie (66).

En cas de non-contrôle des réactions sympathiques par les drogues anesthésiques habituelles, notamment par les morphiniques, il peut être proposé des β bloquants ou des inhibiteurs calciques.

5. Objectifs de la recherche et critères de jugement

L'objectif principal de l'étude est d'étudier la tolérance hémodynamique de l'administration de clonidine dans un protocole d'anesthésie sans morphinique, chez des patients bénéficiant d'une CCR programmée par cœlioscopie dans le cadre d'un protocole de RAC.

Le critère de jugement principal est composite et relève les évènements hémodynamiques et/ou les mesures correctrices pour maintenir l'état hémodynamique en per opératoire :

- 1. Une pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à 65 mmHg après insufflation de la cœlioscopie
- 2. Une diminution de PAM entre l'entrée en salle d'opération et l'insufflation de la cœlioscopie supérieure à 40% de la PAM de base
- 3. Deux ou plus de deux boli d'éphédrine ou de phényléphrine
- 4. L'utilisation de noradrénaline à une dose supérieure à 0,1 µg/kg/min
- 5. L'utilisation d'atropine pour bradycardie

Les objectifs secondaires sont :

- 1. La tolérance hémodynamique post opératoire
- 2. La qualité du bloc sympathique pendant l'anesthésie
- 3. L'adhésion au protocole et l'analyse des drogues anesthésiques utilisées
- 4. La durée de séjour et des parcours patients : durée de chirurgie, durée d'anesthésie, délai d'extubation, durée de séjour en SSPI (salle de surveillance post interventionnelle).
- 5. L'incidence des complications post opératoires avant J7
- 6. Étude des patients ayant eu une conversion en laparotomie

Les critères de jugement secondaires sont :

- 1. Une PAM < 65 mmHg en SSPI ou en service ou la persistance de perfusion de noradrénaline en SSPI
- 2. Une PAS > 160mmHg ou une FC > 40% de la valeur de base après insufflation de la cœlioscopie ou utilisation de sufentanil pour diminuer la réaction sympathique.
- 3. Molécules et doses employées pendant l'anesthésie et la recherche d'écart au protocole. Consommation de sufentanil per opératoire et de morphine post opératoire.

- 4. Les horaires de prise en charge au bloc opératoire, en SSPI et la durée de séjour
- 5. Recueil dans les dossiers médicaux en SSPI et en service de chirurgie des complications post opératoires : NVPO, pose de sonde naso gastrique ou iléus post opératoire, oxygénothérapie, transfusion, hyperthermie ou antibiothérapie, séjour en USC ou réanimation
- 6. Recueil des critères secondaires pour les patients ayant eu une conversion en laparotomie

II. Matériels et méthodes

1. Population d'étude

ACCRA etait une étude rétrospective, observationnelle, se déroulant au CHU de Grenoble-Alpes d'avril 2019 à avril 2020. Les patients inclus dans l'étude ont été opérés de CCR programmée par cœlioscopie. Il existait pour cette période un protocole de service de RAC et un protocole de service d'OFA incluant l'utilisation de clonidine.

Les patients non inclus dans l'étude étaient les patients mineurs, les femmes enceintes, les patients en état de choc, les patients présentant des troubles cognitifs ou psychotiques majeurs, les chirurgies de pose ou fermeture d'entérostomie, les chirurgies au-dessus de la valvule iléo-caecale, les chirurgies en urgence et les chirurgies programmées par laparotomie.

L'analyse principale concernaient tous les patients ayant bénéficié du protocole d'anesthésie sans morphiniques pour une voie d'abord chirurgicale par cœlioscopie. Les patients n'ayant pas bénéficié du protocole d'OFA ou convertis en laparotomie ont été analysés séparément.

2. Le protocole anesthésique (Annexe 1)

Le protocole anesthésique sans morphinique a été rédigé et validé après analyse de la littérature afin d'harmoniser les pratiques. Après information des équipes médicales et paramédicales du service d'anesthésie en chirurgie viscérale, il a été affiché dans les salles de blocs opératoires à partir de février 2019.

La clonidine était administrée en bolus à la dose de 1 µg/kg 15min avant l'induction et dès la pose de voie veineuse périphérique (VVP), puis intra veineux à la seringue électrique (IVSE) à la dose de 1 µg/kg/h (28,36,67).

L'analgésie était multimodale avec de la lidocaïne IVSE à la dose de 1,5 mg/kg/h après une bolus de 2 mg/kg, et de la kétamine en accord avec les RFE (4,68,69). Aucun morphinique n'était employé de manière systématique.

L'entretien de l'anesthésie était réalisé préférentiellement par gaz halogénés.

L'intérêt du magnésium n'étant pas démontré dans la littérature, il n'a pas été inclus dans le protocole pour ses effets indésirables que sont l'hypotension et la potentialisation des curares (70–72).

Les AINS étaient utilisés en dose unique chez les patients ne présentant pas de contre-indication (MICI, insuffisance rénale, ulcère gastroduodénal) (73–76).

La prévention des NVPO était réalisée selon le score d'Apfel (77,78).

Les trous de trocarts étaient infiltrés en fin d'intervention en complément d'une antalgie IV par paracétamol et acupan. L'antalgie de recours en SSPI était une titration de morphine.

La gestion hémodynamique per opératoire était laissée au libre choix de l'anesthésiste. Un monitorage était proposé selon un algorithme utilisant le score POSPOM.

L'équipe anesthésique était composée de 21 médecins anesthésistes réanimateurs.

3. Collecte des données

La sélection des patients a été effectuée à l'aide de la programmation opératoire sur le logiciel IPOP selon les intitulés chirurgicaux.

Les données ont été collectées sur le logiciel d'anesthésie Diane et le dossier clinique du patient sur le logiciel Cristalnet.

Ces données ont été colligées dans un tableur Excel hébergé sur le réseau du Pôle Anesthésie Réanimation du CHU Grenoble Alpes (CHUGA). La base de données de l'étude ne porte que les initiales du patient et un numéro d'anonymat. Le document établissant la correspondance entre le code du sujet et son identité est conservé par l'investigateur sur le serveur interne du CHUGA.

4. Analyse statistique

Nous nous attendions à avoir un taux de succès de 30% du critère de jugement principal. Nous avions calculé qu'inclure 81 patients permettrait d'avoir un intervalle de confiance de 95% de delta 0,1%. Cet effectif a été arrondi à 100 sujets. Le calcul a été fait avec la méthode standard de Wald pour intervalle de confiance.

Il y a environ cent chirurgies colo-rectales programmées par voie coelioscopique par an au CHU de Grenoble ; la durée de recueil était d'une année.

La base de données est stockée conformément à l'engagement investigateur signé. Une analyse descriptive a été effectuée. Les variables qualitatives seront présentées par le nombre et pourcentage avec son intervalle de confiance à 95%, les variables quantitatives seront présentées par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et les quartiles.

Les statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel Excel.

III. Résultats

1. Données épidémiologiques

Du 1er avril 2019 au 31 mars 2020, 114 patients ont été pris en charge au bloc opératoire du CHU Grenoble-Alpes pour une chirurgie colorectale programmée par voie coelioscopique dans un protocole de RAC.

Les 114 dossiers de patients ont été analysés et 100 patients ont été inclus dans l'étude (groupe A).

42 patients ont bénéficié du protocole anesthésique tel que décrit dans le protocole OFA clonidine (groupe B).

41 patients ont bénéficié du protocole mais avec des écarts au protocole (groupe C). Les modifications concernaient les doses des médicaments ou leur d'administration : 20 patients n'ont pas reçu de bolus de cloninide, 9 ont eu le bolus sans entretien IVSE. D'autres patients n'ont pas eu de bolus de lidocaïne, des AINS administrés en fin d'intervention, 6 patients ont reçu du sulfate de magnésium. Enfin, certains ont eu un Transverse Abdominis Plane (TAP) block, de l'acupan IVSE en SSPI.

13 patients n'ont pas eu de clonidine durant la période péri-opératoire (groupe D).
8 patients ont été convertis en laparotomie (groupe E).
L'équipe chirurgicale était composée de neuf chirurgiens mais deux d'entre eux ont réalisé 55% des chirurgies.

Les caractéristiques des patients étudiés en fonction des différents groupes sont présentées dans le tableau 1. La répartition selon le type de chirurgie et l'indication chirurgicale est présentée dans le tableau 2.

Figure 1 : flow chart de l'étude

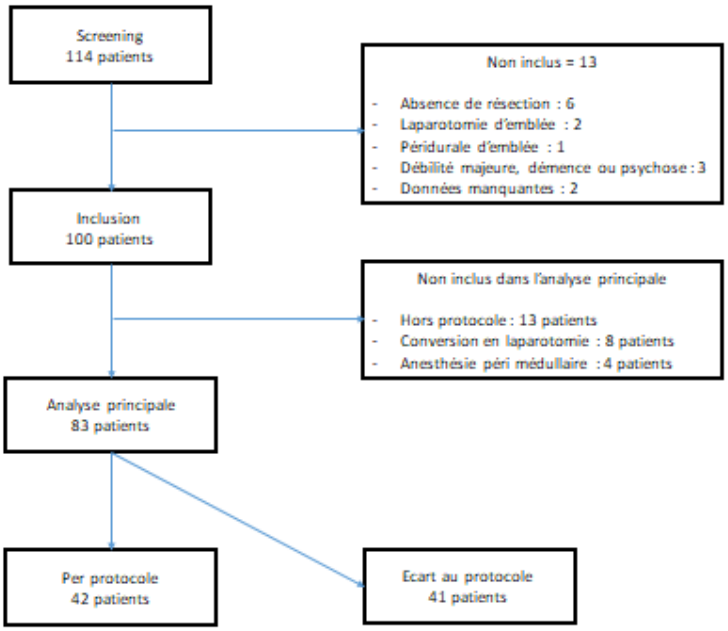


Tableau 1 : données épidémiologiques.

	A	B	C	B + C	D	E
n	100	42	41	83	13	11
âge	60 +/- 17	59 +/- 17	59 +/-17	59 +/- 17	66 +/- 16	57 +/- 18
Poids (kg)	69 +/- 16,9	68 +/- 14	70 +/- 20	69 +/- 17	68 +/- 15	75 +/- 17
Taille (m)	1,66 +/- 0,1	1,67 +/- 0,1	1,65 +/- 0,1	1,66 +/- 0,1	1,66 +/- 0,1	1,70 +/- 0,1
IMC	24,5 +/- 5,6	24 +/- 4,5	25 +/- 6,8	24,4 +/- 5,8	24,3 +/- 5,3	25,2 +/- 5,3
% homme	51	54,7	46	50,6	54	82
durée chirurgie (min)	187 +/- 78	193 +/- 81	185 +/- 79	189 +/- 79,5	179 +/- 76	198 +/- 106
durée anesthésie (min)	254 +/- 78	260 +/- 81	255 +/- 80	257 +/- 80	241 +/- 71	255 +/- 89

n = nombre de patients. A = population totale. B = patients ayant reçu le protocole tel que décrit. C = patients ayant reçu le protocole avec des modifications. B + C = patients ayant reçu un protocole OFA avec de la clonidine. D = patients n'ayant pas reçu de la clonidine mais du sufentanil. E = conversion en laparotomie.
Résultats exprimés en moyenne et écarts types.

Tableau 2 : répartition selon type de chirurgie et indication de la chirurgie.

	A	B	C	B + C	D	E	G*
CD	12,0%	14,3%	7,3%	10,8%	23,1%	9,1%	34,7%
CG	13,0%	14,3%	7,3%	10,8%	15,4%	18,2%	41,2%
S	26,0%	26,2%	29,3%	27,7%	15,4%	18,2%	
CT + CsT	9,0%	14,3%	4,9%	9,6%	7,7%	9,1%	1,4%
RIC	16,0%	7,1%	17,1%	12,0%	30,8%	27,3%	17,2%
RAR	24,0%	23,8%	31,7%	27,7%	7,7%	18,2%	2,2%
K	45,0%	47,6%	43,9%	45,8%	61,5%	36,4%	69,5%
MICI	31,0%	23,8%	36,6%	30,1%	30,8%	63,6%	4,5%
Si	18,0%	28,6%	19,5%	24,1%	0,0%	0,0%	19,1%
autres	6,0%	11,9%	2,4%	7,2%	7,7%	0,0%	6,9%

CD = colectomie droite. CG = colectomie gauche. S = sigmoïdectomies. CT + CsT = colectomies totales et colectomies subtotales. RIC = résection iléo-caecale. RAR = résection antérieure du rectum.
K = cancer. MICI = maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Si = pathologie diverticulaire sigmoïdienne.
G = GRACE database* (3)

La répartition des patients dans les différents groupes n'est pas homogène: par exemple il y a 7.1% de résection iléo-caecale dans le groupe B contre 30.8% dans le groupe D, 23.8% de résection antérieure du rectum dans le groupe B contre 7.7% dans le groupe D, 28.6% de pathologie diverticulaire dans le groupe B contre 0% dans le groupe D.

2. Tolérance hémodynamique

a. Critère de jugement principal

48% des patients ayant bénéficié du protocole OFA Clonidine, ont eu au moins un événement hémodynamique pendant l'anesthésie.

48% des patients ont reçu au moins deux boli d'éphédrine et/ou phényléphrine.

17% ont eu une perfusion de noradrénaline pendant l'intervention à une dose supérieure à 0.1 µg/kg/min.

Deux patients ont reçu de l'atropine pour bradycardie.

Dans le groupe de patient n'ayant pas reçu de clonidine (groupe D), il a été retrouvé 38% d'évènements hémodynamiques avec essentiellement de l'administration d'éphédrine et/ou phényléphrine. 8% des patients ont eu une perfusion de noradrénaline pendant l'intervention à une dose supérieure à 0.1 µg/kg/min. Aucun patient n'a reçu de l'atropine.

Tableau 3 : critère de jugement principal (CJP).

	A	B	C	D
n	100	42	41	13
CJP	51%	48%	36.5%	38%
PAM2 < 65mmHg	1%	0%	2.5%	0%
PAM2 < PAM1 - 40%	1%	0%	2.5%	0%
répétition éphédrine ou phényléphrine	41%	48%	34%	38%
nad > 0,1µg/kg/min	14%	17%	12%	8%
Atropine	2%	2.3%	2.4%	0%

A = population totale. B = patients ayant reçu le protocole tel que décrit. C = patients ayant reçu le protocole avec des modifications. D = patients n'ayant pas reçu de la clonidine mais du sufentanil. n = nombre de patients dans le groupe. nad = noradrénaline.

Une diminution de PAM entre l'entrée en salle d'opération et l'insufflation de la cœlioscopie supérieure à 40% de la PAM de base n'a été retrouvée que dans le groupe ayant reçu de la clonidine mais avec des écarts au protocole OFA Clonidine. Dans le groupe B de respect strict du protocole, aucune diminution de PAM n'a été retrouvé inférieure à 65 mmHg et/ou avec une variation de plus de 40% de la PAM.

b. Qualité du bloc sympathique

Dans le groupe avec respect strict du protocole OFA Clonidine (groupe B), 5% des patients ont présenté une PAS > 160mmHg, et 10% une augmentation de plus de 40% de leur fréquence cardiaque de base à l'insufflation de la cœlioscopie.

17% des patients du protocole OFA ont reçu de sufentanil pour hypertension et/ou tachycardie lors de l'insufflation de la cœlioscopie.

Un patient a reçu de la nicardipine pour une hypertension artérielle sans utilisation de sufentanil. Aucun patient n'a reçu de β-bloquants au cours de l'anesthésie.

Dans le groupe sans clonidine, une PAS > 160mmHg a été retrouvé chez 8% des patients sans majoration de la fréquence cardiaque.

Tableau 4 : réactions sympathiques pendant l'insufflation de la cœlioscopie

	B	C	D
PAS2 > 160	5%	2,50%	8%
FC2 > FC1 + 40%FC1	10%	10%	0%
sufentanil rescue	17%	22%	x

B = patients ayant reçu le protocole tel que décrit. C = patients ayant reçu le protocole avec des modifications. D = patients n'ayant pas reçu de la clonidine mais du sufentanil.
PAS2 et FC2 = PAS et FC lors de l'insufflation de la cœlioscopie.
FC1 = FC au début de l'induction de l'anesthésie
Sufentanil rescue = sufentanil pour hypertension ou tachycardie

c. Tolérance hémodynamique post opératoire

33% des patients du groupe protocole ont présenté une hypotension en SSPI et 14% ont reçu de la noradrénaline en SSPI. Chez ces patients sous noradrénaline en SSPI, la dose totale de clonidine administrée en per-opératoire était en moyenne de 4,27 µg/kg et 1,1 µg/kg/h.

10% des patients du groupe clonidine avaient une PAM inférieure à 65 mmHg à l'arrivée en service de chirurgie digestive.

Il y a moins d'hypotension post opératoire et de noradrénaline en SSPI dans les groupes C (protocole modifié) et D (absence de clonidine).

Aucun patient de l'étude n'a présenté d'hypotension motivant la poursuite de la perfusion de noradrénaline en SSPI et une surveillance post opératoire en USC.

Tableau 5 : hémodynamique post opératoire

	A	B	C	D
PAM3 < 65 mmHg	20%	33%	10%	7%
nad SSPI	9%	14%	5%	7%
PAM4 < 65 mmHg	10%	10%	12%	7%

A = population totale. B = patients ayant reçu le protocole tel que décrit. C = patients ayant reçu le protocole avec des modifications. D = patients n'ayant pas reçu de la clonidine mais du sufentanil.
PAM 3 = PAM à l'arrivée en SSPI
PAM 4 = PAM à l'arrivée en service

3. Analyse des consommations de drogues anesthésiques

La dose moyenne de clonidine dans le groupe protocole était de 3.8 µg/kg, celle de lidocaïne 7.09 mg/kg et celle de kétamine 0.66 mg/kg. Aucune complication cardio-vasculaire ou neurologique n'a été rapportée malgré les doses importantes de lidocaïne intraveineuse.

La kétamine a été utilisée à dose anti-hyperalgésique.

71.4 % des patients ont eu des AINS et 40,5% du dropéridol en prévention des NVPO.

41% des patients ont bénéficié d'une anesthésie sans morphique basée sur la clonidine mais sans suivre le protocole : la dose totale de clonidine reçue chez ces patients

était en moyenne 2.9 µg/kg, la dose totale de lidocaïne reçue était en moyenne de 6.2 mg/kg soit des doses inférieures au groupe protocole. L'antalgie post opératoire était variable avec des perfusions de néfopam IVSE en SSPI et en service, des TAP block de complément, de la lidocaïne IVSE poursuivie en SSPI.

Tableau 6 : doses des médicaments d'anesthésie

	B	C	D
clonidine µg/kg	3,8 +/- 1,56	2,92 +/- 1,85	0
clonidine µg/kg/h	1,27 +/- 0,53	0,96 +/- 0,52	0
lidocaïne mg/kg	7,09 +/- 1,96	6,2 +/- 2,35	5,86 +/- 2,32
lidocaïne mg/kg/h	2,37 +/- 0,57	2,17 +/- 0,78	2,07 +/- 0,84
kétamine mg/kg	0,66 +/- 0,22	0,73 +/- 0,21	0,53 +/- 0,3
kétamine mg/kg/h	0,23 +/- 0,09	0,27 +/- 0,12	0,2 +/- 0,12
sufentanil	16,67%	19,50%	100%
sufentanil µg/kg	0,33 +/- 0,14	0,27 +/- 0,13	0,53 +/- 0,23
morphine SSPI	41,46%	62,50%	38,46%
morphine SSPI mg/kg	0,14 +/- 0,08	0,12 +/- 0,04	0,11 +/- 0,06
AINS per op	71,43%	46,34%	7,69%
dropéridol per op	40,48%	41,46%	38,46%
NVPO	2,50%	12,50%	7,69%

Dix patients ont reçu plus de 0,15 mg/kg de morphine en titration en SSPI. Six dans le groupe protocole, deux dans le groupe protocole modifié et deux du groupe hors protocole.

Parmi les dix, seulement deux d'entre eux ont ensuite reçu de la morphine pendant leur séjour en service de chirurgie.

20% des patients ont reçu de la morphine en service, la répartition est homogène dans les différents groupes d'étude (protocole, protocole modifié et hors protocole).

4. Durées de séjour

Pour les 100 patients inclus dans l'étude, la durée moyenne de chirurgie était supérieure à 3h et la durée d'anesthésie était supérieure à 4h, avec des délais d'extubation moyens de 16min. La durée de séjour en SSPI était de 1h40 en moyenne.
Parmi les patients rapportés somnolent en SSPI (8 patients), 6 ont reçu de la clonidine à une dose moyenne de 3,3 µg/kg et 1,28 µg/kg/h.

La durée de séjour moyenne en service de chirurgie est de 7.7 jours.

Dans le groupe B, on trouve une tendance à une durée de SSPI plus importante et une durée de séjour hospitalière plus importante par rapport au groupe D.

Tableau 7 : durées de séjour.

	A	B	C	B + C	D	E
durée chir (min)	188 +/- 78	193 +/- 81	185 +/-79	189 +/- 79	180 +/- 76	198 +/- 106
durée anesth (min)	254 +/- 78	260 +/- 81	255 +/- 80	257 +/- 80	241 +/- 71	255 +/ 89
durée SSPI (min)	99 +/- 50	108 +/- 108	104 +/- 52	106 +/- 70	90 +/- 53	125 +/- 67
Délai extubation (min)	16 +/- 15	16 +/- 13	16 +/- 17	16 +/- 15	16 +/- 13	20 +/- 19
durée de séjour (j)	7,7 +/- 4.9	8,4 +/- 5.8	7,7 +/- 3.7	7,6 +/- 5	7,7 +/- 5.9	8,6 +/- 3.4

Durée chir = temps en minutes entre incision chirurgicale et réalisation du pansement.
Durée anesth : temps en minutes entre induction anesthésique et extubation du patient.
Exprimés en moyennes et écarts types

Tableau 8 : analyse selon type de chirurgie et indication chirurgicale

	CD	CG	S	CT/CsT	RIC	RAR	K	MICI	S
âge	60,4	66,4	62,6	52,6	46,7	64,9	69,4	47,8	60,4
poids (kg)	66,7	77,9	64,8	73,0	63,8	70,4	72,9	67,2	67,0
taille (m)	1,7	1,7	1,7	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7	1,7
homme %	63 %	53 %	48 %	42 %	43 %	58 %	50 %	60 %	50 %
durée chir (min)	138	188	177	215	131	246	204	174	182
durée anesth (min)	204	264	237	276	192	321	274	236	237
B %	45 %	46 %	44 %	57 %	19 %	43 %	43 %	33 %	50 %
C %	27 %	38 %	52 %	29 %	44 %	48 %	38 %	47 %	50 %
D %	27 %	15 %	8 %	14 %	25 %	9 %	19 %	13 %	0 %
clonidine (µg/kg)	2,7	3,4	3,4	4,1	2,5	3,9	3,3	3,2	3,5
kétamine (mg/kg)	0,6	0,6	0,6	0,8	0,6	0,8	0,7	0,7	0,7
lidocaïne (mg/kg)	5,7	6,3	6,5	7,2	4,9	7,9	6,6	6,3	6,4
AINS %	36 %	69 %	64 %	57 %	31 %	52 %	59 %	30 %	78 %
dropéridol %	54 %	46 %	48 %	28 %	38 %	43 %	31 %	50 %	55 %
durée sspi (min)	114	99	93	131	77	107	101	94	102
morphine sspi %	72 %	23 %	50 %	42 %	43 %	50 %	41 %	63 %	41 %
morphine sspi (mg/kg)	9,0	11,0	8,0	8,0	6,0	7,0	8,7	8,0	9,3
morphine en service %	18 %	0 %	29 %	33 %	31 %	33 %	20 %	32 %	24 %
durée séjour (j)	7,0	7,2	6,6	8,3	6,1	10,7	9,5	5,9	6,7

CD = colectomie droite. CG = colectomie gauche. S = sigmoïdectomies. CT + CsT = colectomies totales et colectomies subtotales. RIC = résection iléo-caecale. RAR = résection antérieure du rectum.
K = cancer. MICI = maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Si = pathologie diverticulaire sigmoïdienne

5. Complications post opératoires

Le recueil des complications respiratoires en service de chirurgie n'a pas été pertinent car la SpO2, la fréquence respiratoire ou l'oxygénothérapie ne sont pas reportées de façon systématique dans les dossiers médicaux.
Un patient a présenté une complication respiratoire majeure, avec hypoxie per opératoire secondaire à une atélectasie, ayant nécessité 24h de ventilation mécanique en réanimation.

Parmi les 100 patients inclus dans l'étude, 15 ont présenté un iléus post opératoire : la chirurgie était carcinologique dans 69% des cas, 64% ont bénéficié du protocole, 29% ont bénéficié du protocole avec modifications et 14% n'ont pas reçu de clonidine.
64% ont eu dose d'AINS en per opératoire. 57% ont eu de la morphine en SSPI et 29% ont eu de la morphine en service.
La durée de séjour dans ce groupe de patients est de 11,5j.

23 patients ont eu d'autres complications chirurgicales : hyperthermie ou syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) pour 11 patients, désunion de cicatrice, hématome de paroi, rectorragies, troubles ioniques sur hyperdébit stomial, fistule urinaire … 2 patients ont été transfusés suite à un méléna sans nécessité de reprise chirurgicale.
Parmi ces patients, 31,8% ont bénéficié du protocole et 18% n'ont pas eu de clonidine. La durée de séjour était de 11,8j en moyenne.

Deux patients étaient programmés en unité de surveillance continue post opératoire, un patient atteint de myasthénie et un patient greffé cardiaque avec une insuffisance rénale chronique.
Deux patients ont été admis en unité de réanimation : le premier pour hypoxémie majeure sur probable condensation alvéolaire, avec comme antécédent une obésité modérée (IMC

35), anesthésie balancée à base de sufentanil, évolution favorable en 48h ; le second pour lâchage de suture post anastomotique d'évolution défavorable après 15j de réanimation.

6. Patients ayant eu une conversion en laparotomie

11 patients ont nécessité une conversion en laparotomie. 7 patients présentaient une MICI. Tous les patients avaient reçu de la clonidine en début d'intervention, 5 ont reçu du sufentanil de manière complémentaire.

Tableau 9 : gestion analgésique de recours pour les patients convertis en laparotomie.

	chirurgie	indication	clonidine	kétamine	lidocaïne	sufentanil	complément	morphine sspi	morphine service
1	CD	MICI	2,03	0,28	3,19	0	TAP	20	O
2	RIC	MICI	1,41	0,23	1,8	10	péri	0	N
3	CsT	K	0,97	0,21	1,67	0	0	0	N
4	RAR	K + MICI	0,85	0,09	1,52	0	Rachi + TAP	7	N
5	S	volvulus	2,14	0	3,37	10	rachi	0	N
6	S	MICI	1,15	0,17	2,23	0	TAP	8	O
7	RIC	MICI	0,65	0,52	2,56	5	0	PCA	O
8	RIC	MICI	1,18	0,16	1,49	35	TAP	0	N
9	CG	K	1,42	0,38	2,2	0	0	14	N
10	RAR	MICI	0,7	0,22	2,07	0	TAP/Mg	0	O
11	CG	K	0,89	0,1	1,3	15	lido IV sspi	0	N

CD = colectomie droite. CG = colectomie gauche. S = sigmoïdectomies. CT + CsT = colectomies totales et colectomies subtotales. RIC = résection iléo-caecale. RAR = résection antérieure du rectum.
K = cancer. MICI = maladie inflammatoires chroniques de l'intestin. Si = pathologie diverticulaire sigmoïdienne.
TAP = transversus abdominis Plane block. Rachi = rachianalgésie morphine. Péri = péridurale analgésique.
Clonidine exprimé en µg/kg/h de chirurgie ; lidocaïne et kétamine exprimé en mg/kg/h de chirurgie
Sufentanil exprimé en µg ; morphine exprimé en mg.

5 patients ont eu un TAP block en fin d'intervention, 1 patient a eu une analgésie péridurale, 2 patients ont eu une rachianalgésie morphine.
La moitié des patients a nécessité de la morphine en SSPI et la moitié de la morphine en service

IV. Discussion

1. Tolérance hémodynamique

a. Clonidine et retentissement hémodynamique

Dans notre étude, 48% des patients ont présenté au moins un événement hémodynamique per-opératoire en respectant le protocole OFA clonidine. Il existe un retentissement post-opératoire puisque 33% des patients ont présenté une hypotension en SSPI et 14% ont bénéficié d'un support vasopresseur ; il s'agit dans tous les cas de la poursuite de la perfusion de noradrénaline, instaurée au bloc opératoire, sans nouvelle initiation en SSPI.
Parmi tous les patients, 59% ont reçu au moins une dose d'éphédrine.

L'absence de groupe contrôle ne permet pas de conclure à une supériorité ou non d'évènement hémodynamique dans le groupe clonidine. Dans le groupe D sans clonidine et avec l'utilisation d'opioïde, on retrouve un taux d'évènements hémodynamiques à 38%. Notre étude confirme les données pharmacologiques, à savoir un risque plus important d'hypotension artérielle que de bradycardie, lors de l'utilisation de la clonidine. Aucun évènement hémodynamique grave n'a été relevé, nécessitant l'arrêt de la chirurgie et ou un transfert en unité de soins critiques. Nous avons noté des diminutions de vitesse de perfusion de clonidine durant la chirurgie comme prévu dans le protocole en cas d'hypotension non contrôlée, sans arrêt de perfusion pour mauvaise tolérance.

Dans l'étude INPRESS, la prise en charge ciblée de la tension artérielle chez des patients à risque en chirurgie abdominale majeure, retrouvait que 95% des patients du groupe stratégie ciblée bénéficient d'un support vasopresseur par noradrénaline à la dose moyenne de 0.06 µg/kg/min. Ce taux élevé était expliqué par un contrôle très strict de la tension artérielle. Cependant, dans le groupe contrôle, soit stratégie « habituelle », 84% des patients recevaient de l'éphédrine avec une médiane de 30mg et/ou de là noradrénaline avec une dose moyenne de 0.03 µg/kg/min (54). Dans le groupe contrôle, le taux d'administration de l'éphédrine était donc plus important que celui de notre groupe OFA Clonidine. Les doses d'amines utilisées ne sont pas comparables car il n'y avait pas d'objectif hémodynamique préétabli comme dans l'étude INPRESS.

.

Il existe un biais de recueil dans notre travail sur le remplissage vasculaire : dans la feuille d'anesthésie informatisée DIANE, on ne distingue pas les perfusions pour apports de base, des épreuves de remplissages pour correction hémodynamique. Nous n'avons pas pu prendre en compte dans ce travail les mesures correctrices de l'hypotension artérielle par remplissage vasculaire.

Il n'existe pas de protocole de prise en charge de l'hypotension artérielle en per-opératoire au sein du service. La gestion de l'évènement est laissée au choix de l'anesthésiste avec des prises en charges différentes ; certains médecins anesthésistes utilisent de la noradrénaline diluée à 16 µg/ml IVSE de manière systématique pour contrebalancer la vasoplégie induite par l'anesthésie ; chez ces patients, les bolus d'éphédrine et de phényléphrine sont moins fréquents.

b. Clonidine et réactions sympathiques

17% des patients de ce travail ont nécessité une injection complémentaire de sufentanil pour permettre un contrôle satisfaisant des réactions sympathiques à la laryngoscopie ou à l'insufflation de la cœlioscopie.

Cependant, les doses de sufentanil sont inférieures à celles des patients n'ayant pas reçu de clonidine.

De nombreuses études s'intéressent à la clonidine pour l'atténuation de la réponse hémodynamique à l'intubation ou à l'insufflation de la cœlioscopie.
Une dose de clonidine de 2 µg/kg en bolus IV 10min avant induction, permet un meilleur contrôle hémodynamique durant la laryngoscopie que l'utilisation d'une dose standard de fentanyl. La PAM relevée 10 min après intubation diminue de 8 mmHg en moyenne, montrant le faible retentissement hémodynamique dans la pratique clinique (79).
Une dose de clonidine de 2 µg/kg en bolus IV est comparée à la dexmedetomidine 1 µg/kg et un groupe contrôle : il y a une meilleure atténuation de la réponse hémodynamique à l'intubation dans les groupes clonidine et dexmedetomidine, les PAM 10min après laryngoscopie, sont de 80 +/- 7 mmHg dans le groupe clonidine, de 72 +/- 10 mmHg dans le groupe dexmedetomidine et de 94 +/- 7 mmHg dans le groupe contrôle. Les auteurs de relèvent pas de différences en terme d'hypotensions significatives entre les groupes (80).

La clonidine permet une meilleure atténuation de la réponse hémodynamique lors de l'insufflation durant une chirurgie coelioscopique. En effet, une dose de clonidine de 1 µg/kg en bolus IV comparée à une dose de 50 mg/kg magnésium en bolus IV et d'un placebo, montre que les constantes hémodynamiques sont plus basses dans le groupe magnésium tout comme les délais d'extubation par rapport aux groupes clonidine et placebo. Il n'est pas noté d'hypotension significative définie comme une diminution de 20% des chiffres de base (81). Une autre étude compare un bolus de clonidine de 1.5 µg/kg au magnésium 50 mg/kg retrouve un meilleur contrôle hémodynamique dans le groupe clonidine sans hypotension significative (82).

Le contrôle du stress sympathique lié à la chirurgie peut être maîtrisé par l'utilisation de β bloquant per opératoire. Cette stratégie n'a pas été retenue dans notre protocole. Le

bénéfice en terme de complications cardiovasculaires ou d'épargne morphinique n'est pas démontré dans la littérature (83–86).

c. Morbidité cardiovasculaire post opératoire

Après analyse de tous les dossiers des patients, ainsi que les courriers de sortie, nous n'avons pas retrouvé de complications cardio-vasculaires majeures type infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral (AVC) en post-opératoire immédiat.

L'utilisation d'agonistes α2 adrénergiques permet de bloquer l'hyper-activation du système sympathique ; il pourrait y avoir un rôle théorique de protection myocardique post-opératoire. Dans POISE-2, importante étude multicentrique, l'administration de patch de clonidine avant la chirurgie ne permettait pas de réduire le risque infarctus du myocarde en post-opératoire. En revanche, et malgré son utilisation à faible dose (0,2 mg/jour), la clonidine entraînait une hausse de la fréquence des hypotensions artérielles cliniquement significatives (47,6% contre 37,1%), des bradycardies (12% contre 8,1%) et même des arrêts cardiaques non fatals (0,3% contre 0,1%) (87).

Une méta analyse récente ne retrouve pas de prévention de la morbi-mortalité cardiaque (IDM et AVC) en chirurgie non cardiaque, chez les patients traités par agonistes alpha 2 adrénergiques. Elle confirme cependant une augmentation significative de l'incidence des bradycardies et hypotensions (88).

Indépendamment de la survenue clinique d'IDM post-opératoire, les patients peuvent présenter une élévation du dosage de troponine en post-opératoire. Cette augmentation est corrélée à une sur-mortalité malgré l'absence de retentissement clinique et électrique (89,90). Il serait intéressant de réaliser une étude avec dosage systématique de la troponine en post-opératoire chez des patients ayant bénéficiés d'un protocole OFA avec de la clonidine, tout comme un suivi précis de la fonction rénale clinique et biologique.

L'utilisation de clonidine dans un protocole d'OFA ne semble pas entrainer de complications cardio-vasculaires majeures en péri opératoire à la dose utilisée dans cette étude.

2. La consommation d'hypnotique.

De nombreuses études se sont intéressées à la diminution des doses d'hypnotiques intra-veineux et inhalés en per-opératoire, grâce à l'utilisation de clonidine. Le design de notre étude ne permettait pas de confirmer ce point.

Dans une première étude associant un bolus de clonidine IV de 4µg/kg réalisé 10min après induction anesthésique, contre placebo, permettait une diminution de 20% des doses de propofol administré en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) sans modification des doses de rémifentanil ajustées par les réponses hémodynamiques (91).

Une autre étude en en chirurgie du rachis, avec un groupe clonidine associant un bolus de 3µg/kg puis en entretien IVSE de 2µg/kg/h, comparait un groupe magnésium associant un bolus de 30mg/kg puis en entretien IVSE de 10mg/kg/h et enfin un troisième groupe contrôle : il y a une moindre consommation de propofol dans ces deux groupes par rapport au groupe contrôle (92).

Cette diminution de la consommation confirme bien le rôle de la clonidine dans l'hypnose per-opératoire.

3. Adhésion au protocole de service

L'adhésion au protocole OFA Clonidine au sein du service a été faible, à peine 41%. Ce protocole anesthésique avait été présenté à l'ensemble de l'équipe anesthésique du secteur de chirurgie viscérale (médecins et infirmiers anesthésistes).

Nous pensons que la première limite à son utilisation est la connaissance scientifique que possède le corps médical : la clonidine est une « vieille » molécule utilisée initialement pour la prise en charge de l'hypertension artérielle.
Elle est connue pour avoir une longue durée d'action, environ une vingtaine d'heures.
La réserve est donc d'avoir des patients hypotendus en post opératoire avec une augmentation des durées de séjour en SSPI et des hospitalisations en USC. Il n'y a pas dans notre étude, d'augmentation des hospitalisations en USC pour instabilité hémodynamique, ni de nécessité de prolonger la surveillance en SSPI pour hypotension artérielle persistante.

La clonidine est un médicament sédatif qui peut également augmenter les temps de séjour en SSPI et gêner la réhabilitation accélérée telle que la mobilisation et kinésithérapie post-opératoire. On observe une différence de 18min en terme de séjour en SSPI entre les groupes protocole et sufentanil, et peu de patients sont notés somnolents en post opératoire. Aucun patient n'a été gardé plus longtemps en salle de réveil à cause de trouble de vigilance important. Huit patients ont été notés somnolents en SSPI mais il n'y avait pas de score de sédation réalisé.

Les données concernant les délais d'extubation sont à regarder avec précaution : toutes les extubations se déroulent en salle d'opération, les délais sont parfois allongés par des curarisations en fin d'intervention et le report sur les feuilles d'anesthésie n'est pas précis voire oublié. Il faut signaler l'effet sédatif de la lidocaïne IV à dose analgésique : les doses de lidocaïne IV dans notre étude étaient supérieures à 2mg/kg/h (tableau 6) (93,94). Les retards de réveil et les dysfonctions cognitives post opératoires sont des éléments difficiles à isoler : elles semblent plus élevées avec la dexmedetomidine que la clonidine (95).

Dans une étude comparant un groupe fentanyl et un groupe OFA à base de clonidine dans la chirurgie de bypass gastrique, les scores de sédation et la consommation de morphine dans les 16 premières heures, sont plus élevés dans le groupe fentanyl (96).

Concernant la différence de durée de séjour en SSPI, il y a malheureusement beaucoup trop d'évènements à prendre en compte, pour l'imputer à la seule utilisation de clonidine. Dans la méta-analyse de 2017, sur 154 patients recevant ou pas de la clonidine, il n'était noté aucune différence significative sur le délai de retour en chambre après la chirurgie et pas de différence sur l'état d'éveil en SSPI.

4. Antalgie post opératoire

Le choix d'utiliser un protocole d'OFA à base de clonidine repose sur deux raisons : l'indisponibilité de la dexmedetomidine en anesthésie au CHU de Grenoble pendant la période d'étude et la volonté d'offrir une épargne morphinique plus longue en post opératoire.

L'intérêt « théorique » de la clonidine sur la dexmedetomidine, serait de permettre une épargne morphinique plus prolongée, jusqu'à la 16e heure post opératoire contre 2h pour la dexmedetomidine (97).

41% des patients du protocole ont nécessité de la morphine en SSPI à une dose moyenne de 0.14 mg/kg.

Le protocole prévoit une titration de morphine en SSPI et de ne pas mettre de morphine en PCA ou per os en première intention pour l'antalgie post opératoire. Seuls deux patients ayant eu une conversion en laparotomie ont eu une PCA en post opératoire.

La sédation en SSPI induite par la clonidine ou la lidocaïne ou la titration en morphine ne sont pas synonymes d'antalgie efficace, il est important de distinguer l'évaluation de la sédation et de l'analgésie en SSPI (98,99).

Les antalgiques retenus dans le protocole en post opératoire étaient le paracétamol et tramadol per os (100).

Les AINS ont été employés plus fréquemment dans le groupe protocole (cf tableau 6).

Le tramadol est fréquemment employé en per et post opératoire ; il est considéré comme un pallier 2 mais présente des effets indésirables importants rapportés à sa puissance analgésique, avec d'importantes variations inter-individuelles (101–104).

Le paracétamol semble avoir une meilleure efficacité analgésique et une meilleure épargne morphinique lorsqu'il est administré en pré-opératoire ou en début de chirurgie ; cela n'a pas été réalisé dans ce travail pour des raisons organisationnelles (105,106).

5. Autres techniques d'anesthésie

Le bénéfice de la péridurale dans la CCR par cœlioscopie est discuté et n'est pas recommandé en France ; il est proposé de faire une épargne morphinique par de la lidocaïne IVSE en première intention (6,68,93,107). Toutefois, les anesthésies périmédullaires semblent améliorer les scores de douleurs et les épisodes douloureux intenses (108).

Une étude compare pour la CCR par coelioscopie une anesthésie générale avec PCA sufentanil associée ou non, à un TAP block continu ou une anesthésie péridurale en post opératoire. La consommation de sufentanil est divisée par deux avec le TAP block continu et la péridurale ; la durée de séjour (3j), le temps de reprise du transit (31h) et les dosages de cytokines pro-inflammatoires sont inférieures dans le groupe TAP block continu (109).

D'autres études, comparant péridurale et PCA, trouvent une mobilisation plus précoce et moins de NVPO dans le groupe péridural avec un contrôle de la douleur et une durée de séjour identiques, 5.7j en moyenne (110).

Dans une autre étude comparant ces deux prises en charge analgésiques, il est observé une diminution de la durée de séjour mais pas de différence sur la consommation de morphine (111).

Une autre étude randomisée comparant péridurale, rachianalgésie et PCA, retrouve une durée de séjour plus élevée dans le groupe péridural (3.7j versus 2.7j dans les autres groupes), une reprise du transit plus rapide dans les groupes rachianesthésie et PCA et une douleur à la toux moindre dans les groupes péridurale et rachianalgésie. Les 3 groupes sont identiques en terme de qualité de vie (112).

La place de ces différentes techniques dans l'arsenal thérapeutique disponible reste à déterminer, de même que la place de l'OFA, en particulier chez des patients sélectionnés.

Le bénéfice potentiel des interventions sur la prise en charge des patients se mesure sur l'ensemble du programme de réhabilitation (113–115). Les patients de cette étude bénéficiaient d'un programme de RAC avec un jeûne limité, une reprise d'alimentation précoce, l'absence de drainage du site opératoire ou de SNG, une mobilisation précoce et l'ablation de la perfusion dès que la voie orale était possible.
Isoler l'effet de l'ajout d'une molécule comme la clonidine semble difficile (24).

6. Complications post opératoires

Nous n'avons pas relevé dans ce travail de complications respiratoires post-opératoires. L'IMC moyen n'était pas élevé (24.5 kg/m2) et le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) n'était pas recherché de manière systématique lors de la consultation d'anesthésie.
Les morphiniques sont associés à une majoration du SAOS (116).
Il existe une augmentation significative des complications cardiovasculaires (Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque aiguë, maladie thromboembolique, fibrillation auriculaire, accidents vasculaires cérébraux) dans les SAOS sévères avec désaturations inférieures à 80% de SpO2 pendant les 3 premières nuits post opératoires (117). En revanche, il n'y pas d'interaction retrouvée entre le type d'anesthésie, l'usage d'opiacés en post opératoire ou

une oxygénothérapie. La rachianalgésie morphine est à risque de dépression respiratoire et d'apnée ; aussi une surveillance en USC est requise pour des doses supérieures à 200 µg et la dépression respiratoire peut survenir 18h après l'injection de morphine (118).
Une équipe Londonienne réalise des rachianesthésies avec de la diamorphine à haute dose dans la chirurgie bariatrique par voie laparoscopique ; les scores de douleurs sont plus bas que chez les patients ne recevant pas d'anesthésie périmédullaire, 36% de NVPO, 16% de rétention aiguë d'urine et 8% de prurit ; on regrette cependant l'absence de données respiratoires, ce d'autant que 22% des patients avaient un diagnostic de SAOS (119).

L'incidence de NVPO dans notre travail est de 9% dans la population globale dont deux patients ayant eu une rachianesthésie morphine. La littérature rapporte une incidence 8 à 44% (34,120–122). Dans le groupe protocole, l'incidence retrouvée était de 2.5%, soit un taux inférieur à la population générale. L'OFA et la clonidine permettraient de diminuer l'incidence des NVPO, comme retrouvé dans la littérature.

L'incidence globale de l'iléus est de 15% dans ce travail. Elle est comparable à celles observées dans deux études françaises récentes (3,123).
Dans la sous population des patients opérés pour MICI, l'incidence de l'iléus est de 6.5% en comparaison à 28.8% dans la littérature (5).
Un seul patient a présenté une complication chirurgicale (péritonite post opératoire) nécessitant une nouvelle intervention.

Les facteurs de risque de complications post-opératoires précoces dans les chirurgies pour MICI sont l'albuminémie, la CRP et les chirurgies en urgence (124).
La nutrition pré-opératoire et la pré-habilitation sont les enjeux actuels d'optimisation de la prise en charge des patients et de la diminution des complications post opératoires (113,125). Les marqueurs inflammatoires, protéine C réactive (CRP) et procalcitonine (PCT)

jouent actuellement un rôle central dans la détection des complications post opératoires en CCR, et sont systématiquement utilisés pour valider le retour à domicile des patients.
Cette pratique semble être intéressante dans les infections abdominales post opératoires et les lâchages anastomotiques (126–131).

La durée de séjour hospitalière est plus longue dans ce travail que dans la littérature (3).
On peut expliquer ces données par la proportion plus importante de chirurgies complexes comme les résections antérieures du rectum ou de chirurgies pour MICI qui sont plus à risque de complications post-opératoires. Ensuite, la durée minimale de séjour est de 72h après la chirurgie pour constater la diminution du dosage systématique de la CRP.

7. Opiacés et progression tumorale

Les partisans de l'OFA mettent en avant le rôle potentiel des morphiniques dans la progression tumorale et la récidive cancéreuse : les morphiniques sont, in vitro, associés à une progression tumorale (132,133).

Par exemple, dans les cystectomies totales pour cancer, une tendance à l'amélioration de la survie est retrouvée dans le sous-groupe, anesthésie péridurale et propofol versus sévoflurane et opiacés (134).
Dans les prostatectomies pour cancer avancé, cette tendance n'apparaît pas, de même que l'expression des récepteurs opioïdes μ (135).

Dans les cancers du sein, l'utilisation d'opiacés associés à des halogénés pendant l'anesthésie augmente l'expression des récepteurs opioïdes μ dans les pièces opératoires sans augmenter l'infiltration cellulaire tumorale, en comparaison à un groupe OFA avec du propofol et un bloc paravertébral thoracique (136).

Une étude randomisée multicentrique comparant un groupe OFA (propofol et bloc paravertébral) et un groupe contrôle (sévoflurane et sufentanil) pour les mastectomies totales ne retrouve pas de différence en terme de récurrence cancéreuse ou de douleur chronique post-opératoire (137).

En chirurgie colo-rectale, la consommation de morphine pour la douleur post opératoire, n'est pas associée à la progression du cancer ou la mortalité toute cause (138). Le récepteur opioïde μ1 (MOR1) est retrouvé surexprimé dans les tumeurs colo-rectales mais il n'y a pas d'association retrouvée avec la récidive cancéreuse ou la mortalité (139). Le bénéfice de la péridurale en terme de non-progression cancéreuse, chez les patients opérés de cancer colo-rectal stade 4 n'est pas retrouvé (140).

8. Apports et limites de l'étude

Cette étude a permis d'observer la prise en charge anesthésique des patients opérés de CCR programmée par cœlioscopie dans un centre hospitalo-universitaire. La proportion de résection antérieure du rectum et de chirurgie pour MICI y est plus importante que dans les grandes études multicentriques.

La faisabilité du protocole anesthésique par OFA clonidine est confirmée, sa tolérance hémodynamique semble satisfaisante et le bénéfice en terme de NVPO est retrouvé.

Une étude randomisée en aveugle pourrait confirmer ces données.

Le recueil de l'incidence des événements hémodynamiques permettra de comparer ce protocole d'OFA à base de clonidine à d'autres protocoles d'anesthésie balancée avec épargne morphinique multimodale ou de protocole OFA à base de dexmedetomidine.

Cette étude présente plusieurs limitations : son caractère rétrospectif et la faible adhésion au protocole ne permettent pas d'obtenir une importante base de données, vu la diversité des techniques et indications chirurgicales.

Elle est focalisée sur le per-opératoire et le post-opératoire précoce, et ne reflète donc pas les enjeux de la réhabilitation dans son ensemble.
Il n'y avait ni protocole hémodynamique permettant une comparaison précise de la tolérance hémodynamique de l'anesthésie, ni recueil post opératoire de données cliniques ou paracliniques (troponines, ECG, NT pro BNP, créatinine) permettant de repérer les dommages myocardiques ou rénaux.
Il existe un important biais de recueil des complications respiratoires malgré des diagnostics souvent absent (SAOS) et une interprétation délicate de certaines données (SpO2 ?, oxygénothérapie ?)
Il n'existe pas de traçabilité de l'évolution clinique des patients en service de chirurgie en terme de reprise d'alimentation ou du transit, excepté dans les cas de complications (pose de SNG).

L'arrivée de la dexmedetomidine en anesthésie doit conduire à la réalisation d'études randomisées qui intègrent ces spécificités anesthésiques dans le parcours de soins global du patient, avec une attention particulière à la morbidité cardio-vasculaire.
La dexmedetomidine s'intègre dans les protocoles d'OFA avec une maniabilité plus importante que la clonidine du fait de sa pharmacocinétique (39).
On retrouve une amélioration de la satisfaction des patients après une anesthésie sans morphinique basée sur la dexmedetomidine par rapport à un groupe contrôle d'anesthésie balancée à base de sufentanil en chirurgie bariatrique (141).
Une étude randomisée française, comparant la dexmedetomidine au rémifentanil en chirurgie majeure non cardiaque, a été interrompue suite à des effets indésirables hémodynamiques graves (142).

V. Conclusion

Ce travail illustre la complexité et les multiples enjeux de la prise en charge des patients opérés pour une CCR. Certaines procédures peuvent être réalisées en ambulatoire (143), d'autres nécessitent des prises en charge prolongées entre la pré-habilitation à la chirurgie et la guérison du cancer.

La place de l'OFA est donc à préciser au même titre que les différentes techniques d'anesthésies loco-régionales, seule ou en association.

Son utilisation est à discuter chez les patients sans antécédents spécifiques, les patients sujets à des complications respiratoires ou à des douleurs chroniques, les patients ayant des NVPO, les patients à risque de conversion en laparotomie et les patients pris en charge en urgence, par laparotomie ou contre indiqués à une anesthésie péridurale (nécessité d'une anticoagulation efficace, sepsis, hypotension …).

L'OFA et la clonidine ont des arguments de choix pour remplir certaines de ces indications et permettre d'améliorer le confort et la réhabilitation des patients.

Bibliographie

1. Alves A, Panis Y, Mathieu P, Mantion G, Kwiatkowski F, Slim K, et al. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. Arch Surg. mars 2005;140(3):278- 83, discussion 284.

2. Arezzo A, Passera R, Scozzari G, Verra M, Morino M. Laparoscopy for rectal cancer reduces short-term mortality and morbidity: results of a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. mai 2013;27(5):1485-502.

3. Venara A, Alfonsi P, Cotte E, Loriau J, Hamel J-F, Slim K, et al. Postoperative ileus concealing intra-abdominal complications in enhanced recovery programs-a retrospective analysis of the GRACE database. Int J Colorectal Dis. janv 2019;34(1):71-83.

4. Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. Anesthésie & Réanimation. déc 2016;2(6):421-30.

5. Dai X, Ge X, Yang J, Zhang T, Xie T, Gao W, et al. Increased incidence of prolonged ileus after colectomy for inflammatory bowel diseases under ERAS protocol: a cohort analysis. J Surg Res. 15 2017;212:86-93.

6. Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D, et al. French guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. J Visc Surg. févr 2014;151(1):65-79.

7. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. World J Surg. mars 2019;43(3):659-95.

8. Joris JL, Georges MJ, Medjahed K, Ledoux D, Damilot G, Ramquet CC, et al. Prevalence, characteristics and risk factors of chronic postsurgical pain after laparoscopic colorectal surgery: Retrospective analysis. Eur J Anaesthesiol. oct 2015;32(10):712-7.

9. Brandal D, Keller MS, Lee C, Grogan T, Fujimoto Y, Gricourt Y, et al. Impact of Enhanced Recovery After Surgery and Opioid-Free Anesthesia on Opioid Prescriptions at Discharge From the Hospital: A Historical-Prospective Study. Anesth Analg. 2017;125(5):1784-92.

10. Lois F, Lavand'homme P, Leonard D, Remue C, Bellemans V, Kartheuser A. Chronic post-surgical pain after colon surgery in patients included in an enhanced recovery program. Acta Anaesthesiol Scand. 2019;63(7):931-8.

11. Hendrickx JFA, Eger EI, Sonner JM, Shafer SL. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. Anesth Analg. août 2008;107(2):494-506.

12. Kehlet H, Dahl JB. The value of « multimodal » or « balanced analgesia » in postoperative pain treatment. Anesth Analg. nov 1993;77(5):1048-56.

13. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician. mars 2008;11(2 Suppl):S133-153.

14. Henson LC, Ward DS. Effects of anaesthetics and sedatives on the control of breathing. Ann Acad Med Singap. nov 1994;23(6 Suppl):125-9.

15. Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, de Rooij SE, van Munster BC. The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. Drugs Aging. 2017;34(6):437-43.

16. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med. 2018;46(9):e825-73.

17. Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. Neurogastroenterol Motil. oct 2004;16 Suppl 2:17-28.

18. Pertek JP, Haberer JP. [Effects of anesthesia on postoperative micturition and urinary retention]. Ann Fr Anesth Reanim. 1995;14(4):340-51.

19. Yi P, Pryzbylkowski P. Opioid Induced Hyperalgesia. Pain Med. oct 2015;16 Suppl 1:S32-36.

20. Niedermayer S, Heyn J, Guenther F, Küchenhoff H, Luchting B. Remifentanil for abdominal surgery is associated with unexpectedly unfavorable outcomes. Pain. févr 2020;161(2):266-73.

21. Calvino B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. oct 2013;14(5):226-33.

22. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. Anesthesiology. juill 2005;103(1):147-55.

23. Georges Daccache. Hyperalgésie induite par les opioïdes : intérêt du monitorage du tonus parasympa- thique chez l'homme et étude des mécanismes moléculaires de désensibilisation et de tolérance in vitro et chez la souris. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMC410;

24. Helander EM, Webb MP, Bias M, Whang EE, Kaye AD, Urman RD. A Comparison of Multimodal Analgesic Approaches in Institutional Enhanced Recovery After Surgery

Protocols for Colorectal Surgery: Pharmacological Agents. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. sept 2017;27(9):903-8.

25. Thota RS, Ramkiran S, Garg R, Goswami J, Baxi V, Thomas M. Opioid free onco-anesthesia: Is it time to convict opioids? A systematic review of literature. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. déc 2019;35(4):441-52.

26. Hontoir S, Saxena S, Gatto P, Khalife M, Ben Aziz AM, Paesmans M, et al. Opioid-free anesthesia: what about patient comfort? A prospective, randomized, controlled trial. Acta Anaesthesiol Belg. 2016;67(4):183-90.

27. Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia. mai 2019;74(5):651-62.

28. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic α2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology. juin 2012;116(6):1312-22.

29. Pichot C, Longrois D, Ghignone M, Quintin L. Dexmédétomidine et clonidine : revue de leurs propriétés pharmacodynamiques en vue de définir la place des agonistes alpha-2 adrénergiques dans la sédation en réanimation. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. nov 2012;31(11):876-96.

30. Mauermann E, Ruppen W, Bandschapp O. Different protocols used today to achieve total opioid-free general anesthesia without locoregional blocks. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. déc 2017;31(4):533-45.

31. Nguyen V, Tiemann D, Park E, Salehi A. Alpha-2 Agonists. Anesthesiol Clin. juin 2017;35(2):233-45.

32. Schnabel A, Meyer-Frießem CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. Pain. juill 2013;154(7):1140-9.

33. Sharma P, Gombar S, Ahuja V, Jain A, Dalal U. Sevoflurane sparing effect of dexmedetomidine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. déc 2017;33(4):496-502.

34. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. Br J Anaesth. mai 2014;112(5):906-11.

35. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. Braz J Anesthesiol. juin 2015;65(3):191-9.

36. Sanchez Munoz MC, De Kock M, Forget P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. J Clin Anesth. mai 2017;38:140-53.

37. Avis de la Commission du 5 décembre 2012. Site HAS https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/dexdor_ins_avis2modifie_le21fevrier_ct12359.pdf.

38. Mitchell A, Bührmann S, Opazo Saez A, Rushentsova U, Schäfers RF, Philipp T, et al. Clonidine lowers blood pressure by reducing vascular resistance and cardiac output in young, healthy males. Cardiovasc Drugs Ther. janv 2005;19(1):49-55.

39. Davy A, Fessler J, Fischler M, LE Guen M. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery. Minerva Anestesiol. déc 2017;83(12):1294-308.

40. Ohtani N, Yasui Y, Watanabe D, Kitamura M, Shoji K, Masaki E. Perioperative infusion of dexmedetomidine at a high dose reduces postoperative analgesic requirements: a randomized control trial. J Anesth. déc 2011;25(6):872-8.

41. Lambert P, Cyna AM, Knight N, Middleton P. Clonidine premedication for postoperative analgesia in children. Cochrane Database Syst Rev. 28 janv 2014;(1):CD009633.

42. Afshari A. Clonidine in pediatric anesthesia: the new panacea or a drug still looking for an indication? Curr Opin Anaesthesiol. juin 2019;32(3):327-33.

43. Kang P, Park S-K, Yoo S, Hur M, Kim W-H, Kim J-T, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions to prevent shivering after surgery: a network meta-analysis. Minerva Anestesiol. 2019;85(1):60-70.

44. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. JAMA. 9 juill 1997;278(2):144-51.

45. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. JAMA. 21 mars 2012;307(11):1151-60.

46. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, et al. Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients. N Engl J Med. 27 2019;380(26):2506-17.

47. Deletombe B, Trouve-Buisson T, Godon A, Falcon D, Giorgis-Allemand L, Bouzat P, et al. Dexmedetomidine to facilitate non-invasive ventilation after blunt chest trauma: A randomised, double-blind, crossover, placebo-controlled pilot study. Anaesth Crit Care Pain Med. 2019;38(5):477-83.

48. Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KGM, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. Anesthesiology. août 2007;107(2):213-20.

49. Gu W-J, Hou B-L, Kwong JSW, Tian X, Qian Y, Cui Y, et al. Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: A meta-analysis of cohort studies. Int J Cardiol. 01 2018;258:68-73.

50. van Waes JAR, van Klei WA, Wijeysundera DN, van Wolfswinkel L, Lindsay TF, Beattie WS. Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. Anesthesiology. janv 2016;124(1):35-44.

51. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. Anesthesiology. sept 2013;119(3):507-15.

52. Mascha EJ, Yang D, Weiss S, Sessler DI. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. Anesthesiology. juill 2015;123(1):79-91.

53. Park S, Lee H-C, Jung C-W, Choi Y, Yoon HJ, Kim S, et al. Intraoperative Arterial Pressure Variability and Postoperative Acute Kidney Injury. Clin J Am Soc Nephrol. 7 janv 2020;15(1):35-46.

54. Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 10 2017;318(14):1346-57.

55. Wu X, Jiang Z, Ying J, Han Y, Chen Z. Optimal blood pressure decreases acute kidney injury after gastrointestinal surgery in elderly hypertensive patients: A randomized study. Journal of Clinical Anesthesia. déc 2017;43:77-83.

56. Le Manach Y, Collins G, Rodseth R, Le Bihan-Benjamin C, Biccard B, Riou B, et al. Preoperative Score to Predict Postoperative Mortality (POSPOM): Derivation and Validation. Anesthesiology. mars 2016;124(3):570-9.

57. Juul S, Kokotovic D, Degett TH, Oreskov JO, Ekeloef S, Gögenur I, et al. Validation of the preoperative score to predict postoperative mortality (POSPOM) in patients undergoing major emergency abdominal surgery. Eur J Trauma Emerg Surg. 3 juin 2019;

58. Saugel B, Kouz K, Scheeren TWL. The « 5 Ts » of perioperative goal-directed haemodynamic therapy. Br J Anaesth. 2019;123(2):103-7.

59. Vincent J-L, Pelosi P, Pearse R, Payen D, Perel A, Hoeft A, et al. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. Crit Care. 8 mai 2015;19:224.

60. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Stratégie du remplissage vasculaire périopératoire. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. juin 2013;32(6):454-62.

61. Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. British Journal of Surgery. avr 2009;96(4):331-41.

62. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults. JAMA. 17 oct 2012;308(15):1566.

63. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. Ann Surg. nov 2003;238(5):641-8.

64. Cividjian A, Petitjeans F, Liu N, Ghignone M, de Kock M, Quintin L. Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. déc 2017;31(4):445-67.

65. Cechetto D, Gelb AW. The amygdala and cardiovascular control. J Neurosurg Anesthesiol. oct 2001;13(4):285-7.

66. Kwanten LE, O'Brien B, Anwar S. Opioid-Based Anesthesia and Analgesia for Adult Cardiac Surgery: History and Narrative Review of the Literature. J Cardiothorac Vasc Anesth. mars 2019;33(3):808-16.

67. Schneemilch CE, Bachmann H, Ulrich A, Elwert R, Halloul Z, Hachenberg T. Clonidine decreases stress response in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Anesth Analg. août 2006;103(2):297-302, table of contents.

68. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. Anesthesiology. janv 2007;106(1):11-8; discussion 5-6.

69. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. juin 2016;32(2):160-7.

70. Rodríguez-Rubio L, Solis Garcia Del Pozo J, Nava E, Jordán J. Interaction between magnesium sulfate and neuromuscular blockers during the perioperative period. A systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth. nov 2016;34:524-34.

71. Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, Kayacan S, Telci L, Pembeci K, et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. Br J Anaesth. févr 2006;96(2):247-52.

72. Rodríguez-Rubio L, Nava E, Del Pozo JSG, Jordán J. Influence of the perioperative administration of magnesium sulfate on the total dose of anesthetics during general anesthesia. A systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth. juin 2017;39:129-38.

73. Saleh F, Jackson TD, Ambrosini L, Gnanasegaram JJ, Kwong J, Quereshy F, et al. Perioperative Nonselective Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Are Not Associated with Anastomotic Leakage After Colorectal Surgery. Journal of Gastrointestinal Surgery. août 2014;18(8):1398-404.

74. Modasi A, Pace D, Godwin M, Smith C, Curtis B. NSAID administration post colorectal surgery increases anastomotic leak rate: systematic review/meta-analysis. Surgical Endoscopy. mars 2019;33(3):879-85.

75. Kverneng Hultberg D, Angenete E, Lydrup M-L, Rutegård J, Matthiessen P, Rutegård M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). oct 2017;43(10):1908-14.

76. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? Eur J Clin Pharmacol. oct 2009;65(10):963-70.

77. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. Anesthesiology. sept 1999;91(3):693-700.

78. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg. janv 2014;118(1):85-113.

79. Sameenakousar null, Mahesh null, Srinivasan KV. Comparison of fentanyl and clonidine for attenuation of the haemodynamic response to laryngocopy and endotracheal intubation. J Clin Diagn Res. janv 2013;7(1):106-11.

80. Hussain SY, Karmarkar A, Jain D. Evaluation and Comparison of Clonidine and Dexmedetomidine for Attenuation of Hemodynamic Response to Laryngoscopy and Intubation: A Randomized Controlled Study. Anesth Essays Res. déc 2018;12(4):792-6.

81. Kamble SP, Bevinaguddaiah Y, Nagaraja DC, Pujar VS, Anandaswamy TC. Effect of Magnesium Sulfate and Clonidine in Attenuating Hemodynamic Response to Pneumoperitoneum in Laparoscopic Cholecystectomy. Anesth Essays Res. mars 2017;11(1):67-71.

82. Kalra NK, Verma A, Agarwal A, Pandey H. Comparative study of intravenously administered clonidine and magnesium sulfate on hemodynamic responses during laparoscopic cholecystectomy. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. juill 2011;27(3):344-8.

83. Blessberger H, Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Domanovits H, Schlager O, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing cardiac surgery. Cochrane Database Syst Rev. 23 2019;9:CD013435.

84. Bahr MP, Williams BA. Esmolol, Antinociception, and Its Potential Opioid-Sparing Role in Routine Anesthesia Care. Reg Anesth Pain Med. nov 2018;43(8):815-8.

85. Collard V, Mistraletti G, Taqi A, Asenjo JF, Feldman LS, Fried GM, et al. Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg. nov 2007;105(5):1255-62, table of contents.

86. Ander F, Magnuson A, de Leon A, Ahlstrand R. Does the β-receptor antagonist esmolol have analgesic effects?: A randomised placebo-controlled cross-over study on healthy volunteers undergoing the cold pressor test. Eur J Anaesthesiol. 2018;35(3):165-72.

87. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, Kurz A, Mrkobrada M, Alonso-Coello P, et al. Clonidine in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. N Engl J Med. 17 avr 2014;370(16):1504-13.

88. Duncan D, Sankar A, Beattie WS, Wijeysundera DN. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. Cochrane Database Syst Rev. 06 2018;3:CD004126.

89. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux PJ, Chan MTV, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. JAMA. 6 juin 2012;307(21):2295-304.

90. Writing Committee for the VISION Study Investigators, Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, Xavier D, Chan MTV, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. JAMA. 25 avr 2017;317(16):1642-51.

91. Fehr SB, Zalunardo MP, Seifert B, Rentsch KM, Rohling RG, Pasch T, et al. Clonidine decreases propofol requirements during anaesthesia: effect on bispectral index. Br J Anaesth. mai 2001;86(5):627-32.

92. Altan A, Turgut N, Yıldız F, Tu¨rkmen A, U¨stu¨n H. Effects of magnesium sulphate and clonidine on propofol consumption, haemodynamics and postoperative recovery. British Journal of Anaesthesia. avr 2005;94(4):438-41.

93. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. Cochrane Database Syst Rev. 04 2018;6:CD009642.

94. Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, Singh C, Haji AG, Jain D. A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients. J Pain Symptom Manage. janv 2009;37(1):85-93.

95. Anjum N, Tabish H, Debdas S, Bani HP, Rajat C, Anjana Basu GD. Effects of dexmedetomidine and clonidine as propofol adjuvants on intra-operative hemodynamics and recovery profiles in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized comparative study. Avicenna J Med. sept 2015;5(3):67-73.

96. Feld JM, Laurito CE, Beckerman M, Vincent J, Hoffman WE. Non-opioid analgesia improves pain relief and decreases sedation after gastric bypass surgery. Can J Anaesth. avr 2003;50(4):336-41.

97. Naja ZM, Khatib R, Ziade FM, Moussa G, Naja ZZ, Naja ASE, et al. Effect of clonidine versus dexmedetomidine on pain control after laparoscopic gastric sleeve: A prospective, randomized, double-blinded study. Saudi J Anaesth. nov 2014;8(Suppl 1):S57-62.

98. Paqueron X, Lumbroso A, Mergoni P, Aubrun F, Langeron O, Coriat P, et al. Is morphine-induced sedation synonymous with analgesia during intravenous morphine titration? Br J Anaesth. nov 2002;89(5):697-701.

99. Aubrun F, Mazoit J-X, Riou B. Postoperative intravenous morphine titration. Br J Anaesth. févr 2012;108(2):193-201.

100. Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. Br J Anaesth. janv 2017;118(1):22-31.

101. Montastruc F, Benevent J, Chebane L, Rousseau V, Durrieu G, Sommet A, et al. Vomiting and constipation associated with tramadol and codeine: a comparative study in VigiBase®. European Journal of Clinical Pharmacology. déc 2018;74(12):1673-4.

102. « Weak » opioid analgesics. Codeine, dihydrocodeine and tramadol: no less risky than morphine. Prescrire Int. févr 2016;25(168):45-50.

103. Thiels CA, Habermann EB, Hooten WM, Jeffery MM. Chronic use of tramadol after acute pain episode: cohort study. BMJ. 14 mai 2019;l1849.

104. Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. Pain. sept 2003;105(1-2):231-8.

105. Raja S DC, Shetty AP, Subramanian B, Kanna RM, Rajasekaran S. A prospective randomized study to analyze the efficacy of balanced pre-emptive analgesia in spine surgery. Spine J. 2019;19(4):569-77.

106. Ng QX, Loke W, Yeo WS, Chng KYY, Tan CH. A Meta-Analysis of the Utility of Preoperative Intravenous Paracetamol for Post-Caesarean Analgesia. Medicina (Kaunas). 31 juill 2019;55(8).

107. Wongyingsinn M, Baldini G, Charlebois P, Liberman S, Stein B, Carli F. Intravenous lidocaine versus thoracic epidural analgesia: a randomized controlled trial in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery using an enhanced recovery program. Reg Anesth Pain Med. juin 2011;36(3):241-8.

108. Brown L, Gray M, Griffiths B, Jones M, Madhavan A, Naru K, et al. A multicentre, prospective, observational cohort study of variation in practice in perioperative analgesia strategies in elective laparoscopic colorectal surgery (the LapCoGesic study). Ann R Coll Surg Engl. janv 2020;102(1):28-35.

109. Xu YJ, Sun X, Jiang H, Yin YH, Weng ML, Sun ZR, et al. Randomized clinical trial of continuous transversus abdominis plane block, epidural or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal cancer surgery. Br J Surg. janv 2020;107(2):e133-41.

110. Turi S, Gemma M, Braga M, Monzani R, Radrizzani D, Beretta L, et al. Epidural analgesia vs systemic opioids in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. Int J Colorectal Dis. mai 2019;34(5):915-21.

111. Rosen DR, Wolfe RC, Damle A, Atallah C, Chapman WC, Vetter JM, et al. Thoracic Epidural Analgesia: Does It Enhance Recovery? Dis Colon Rectum. 2018;61(12):1403-9.

112. Levy BF, Scott MJ, Fawcett W, Fry C, Rockall TA. Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. Br J Surg. août 2011;98(8):1068-78.

113. Gillis C, Buhler K, Bresee L, Carli F, Gramlich L, Culos-Reed N, et al. Effects of Nutritional Prehabilitation, With and Without Exercise, on Outcomes of Patients Who Undergo Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2018;155(2):391-410.e4.

114. McEvoy MD, Scott MJ, Gordon DB, Grant SA, Thacker JKM, Wu CL, et al. American Society for Enhanced Recovery (ASER) and Perioperative Quality Initiative (POQI) joint consensus statement on optimal analgesia within an enhanced recovery pathway for colorectal surgery: part 1-from the preoperative period to PACU. Perioper Med (Lond). 2017;6:8.

115. Ni X, Jia D, Chen Y, Wang L, Suo J. Is the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program Effective and Safe in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery? A Meta-

Analysis of Randomized Controlled Trials. J Gastrointest Surg. juill 2019;23(7):1502-12.

116. Mulier JP. Perioperative opioids aggravate obstructive breathing in sleep apnea syndrome: mechanisms and alternative anesthesia strategies. Curr Opin Anaesthesiol. févr 2016;29(1):129-33.

117. Chan MTV, Wang CY, Seet E, Tam S, Lai HY, Chew EFF, et al. Association of Unrecognized Obstructive Sleep Apnea With Postoperative Cardiovascular Events in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. JAMA. 14 2019;321(18):1788-98.

118. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. juill 2007;26(7-8):720-52.

119. Wojcikiewicz T, Nkhoma J, James E, Johannsson H, Cousins J, Kynoch M. A Prospective Observational Study of High-Dose Intrathecal Diamorphine in Laparoscopic Bariatric Surgery: a Single-Centre Experience. Obes Surg. 31 janv 2020;

120. Park HE, Kim MK, Kang W-K. Efficacy and Safety of Ramosetron Injection for Nausea and Vomiting in Colorectal-Cancer Patients Undergoing a Laparoscopic Colectomy: A Randomized, Double-Blind, Comparative Study. Ann Coloproctol. févr 2018;34(1):36-41.

121. Holder-Murray J, Esper SA, Boisen ML, Gealey J, Meister K, Medich DS, et al. Postoperative nausea and vomiting in patients undergoing colorectal surgery within an institutional enhanced recovery after surgery protocol: comparison of two prophylactic antiemetic regimens. Korean J Anesthesiol. 2019;72(4):344-50.

122. Chemali ME, Eslick GD. A Meta-Analysis: Postoperative Pain Management in Colorectal Surgical Patients and the Effects on Length of Stay in an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Setting. Clin J Pain. 2017;33(1):87-92.

123. Venara A, Meillat H, Cotte E, Ouaissi M, Duchalais E, Mor-Martinez C, et al. Incidence and Risk Factors for Severity of Postoperative Ileus After Colorectal Surgery: A Prospective Registry Data Analysis. World J Surg. mars 2020;44(3):957-66.

124. Galata C, Kienle P, Weiss C, Seyfried S, Reißfelder C, Hardt J. Risk factors for early postoperative complications in patients with Crohn's disease after colorectal surgery other than ileocecal resection or right hemicolectomy. Int J Colorectal Dis. févr 2019;34(2):293-300.

125. van Rooijen S, Carli F, Dalton S, Thomas G, Bojesen R, Le Guen M, et al. Multimodal prehabilitation in colorectal cancer patients to improve functional capacity and reduce postoperative complications: the first international randomized controlled trial for multimodal prehabilitation. BMC Cancer. 22 janv 2019;19(1):98.

126. Domínguez-Comesaña E, Estevez-Fernández SM, López-Gómez V, Ballinas-Miranda J, Domínguez-Fernández R. Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of

postoperative intra-abdominal infection in patients operated on colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. déc 2017;32(12):1771-4.

127. Tan WJ, Ng WQ, Sultana R, de Souza NN, Chew MH, Foo FJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of serum procalcitonin levels to predict intra-abdominal infections after colorectal surgery. Int J Colorectal Dis. févr 2018;33(2):171-80.

128. Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. Int J Surg. 2012;10(2):87-91.

129. Messias BA, Botelho RV, Saad SS, Mocchetti ER, Turke KC, Waisberg J. Serum C-reactive protein is a useful marker to exclude anastomotic leakage after colorectal surgery. Sci Rep. 3 févr 2020;10(1):1687.

130. Su'a BU, Mikaere HL, Rahiri JL, Bissett IB, Hill AG. Systematic review of the role of biomarkers in diagnosing anastomotic leakage following colorectal surgery. Br J Surg. avr 2017;104(5):503-12.

131. Muñoz JL, Alvarez MO, Cuquerella V, Miranda E, Picó C, Flores R, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of anastomotic leak after laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. Surg Endosc. 2018;32(9):4003-10.

132. Amaram-Davila J, Davis M, Reddy A. Opioids and Cancer Mortality. Curr Treat Options Oncol. 20 févr 2020;21(3):22.

133. Juneja R. Opioids and cancer recurrence. Curr Opin Support Palliat Care. juin 2014;8(2):91-101.

134. Guerrero Orriach JL, Raigon Ponferrada A, Malo Manso A, Herrera Imbroda B, Escalona Belmonte JJ, Ramirez Aliaga M, et al. Anesthesia in Combination with Propofol Increases Disease-Free Survival in Bladder Cancer Patients Who Undergo Radical Tumor Cystectomy as Compared to Inhalational Anesthetics and Opiate-Based Analgesia. Oncology. 2020;98(3):161-7.

135. Zylla D, Gourley BL, Vang D, Jackson S, Boatman S, Lindgren B, et al. Opioid requirement, opioid receptor expression, and clinical outcomes in patients with advanced prostate cancer. Cancer. 1 déc 2013;119(23):4103-10.

136. Levins KJ, Prendeville S, Conlon S, Buggy DJ. The effect of anesthetic technique on μ-opioid receptor expression and immune cell infiltration in breast cancer. J Anesth. 2018;32(6):792-6.

137. Sessler DI, Pei L, Huang Y, Fleischmann E, Marhofer P, Kurz A, et al. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. Lancet. 16 2019;394(10211):1807-15.

138. Wu H-L, Tai Y-H, Chang W-K, Chang K-Y, Tsou M-Y, Cherng Y-G, et al. Does postoperative morphine consumption for acute surgical pain impact oncologic outcomes after colorectal cancer resection?: A retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). mai 2019;98(18):e15442.

139. Díaz-Cambronero O, Mazzinari G, Giner F, Belltall A, Ruiz-Boluda L, Marqués-Marí A, et al. Mu Opioid Receptor 1 (MOR-1) Expression in Colorectal Cancer and Oncological Long-Term Outcomes: A Five-Year Retrospective Longitudinal Cohort Study. Cancers (Basel). 5 janv 2020;12(1).

140. Tai Y-H, Chang W-K, Wu H-L, Chan M-Y, Chen H-H, Chang K-Y. The effect of epidural analgesia on cancer progression in patients with stage IV colorectal cancer after primary tumor resection: A retrospective cohort study. PLoS ONE. 2018;13(7):e0200893.

141. Jan P. Mulier, Ruben Wouters, Bruno Dillemans, Marc De Kock. A randomized controlled, double-blind trial evaluating the effect of opioid-free versus opioid general anaesthesia on postoperative pain and discomfort measured by the QoR-40. February 15, 2018.

142. Beloeil H, Laviolle B, Menard C, Paugam-Burtz C, Garot M, Asehnoune K, et al. POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non-cardiac surgery. BMJ Open. 30 juin 2018;8(6):e020873.

143. Gignoux B, Gosgnach M, Lanz T, Vulliez A, Blanchet M-C, Frering V, et al. Short-term Outcomes of Ambulatory Colectomy for 157 Consecutive Patients. Ann Surg. 1 mai 2018;

Annexe : Protocole anesthésique.

Protocole Digidune CHU Grenoble

Anesthésie sans opiacés
pour chirurgie colo-rectale par voie coelioscopique.

Elaboré en complément des recommandations sur la réhabilitation accélérée après chirurgie colo-rectale programmée.

1° Pré – opératoire :

- Pas de prémédication anxiolytique et pas de clonidine per os
- Immuno-nutrition pré opératoire par oral impact en cas de néoplasie
- Pas de préparation colique pour la chirurgie colique
- Jeun limité, solides autorisés 6h avant intervention, liquides autorisés 2h avant,
- Boisson pré opératoire avec hydrates de carbone 2h avant l'intervention pour la chirurgie carcinologique.

- Si patient équipé de VNI / CPAP pour SAOS : apporter l'appareil en salle de réveil.

2° Arrivée en salle d'opération :

- Installation décubitus dorsal, scope 3 ou 5 brins, saturomètre, brassard tensionnel, BIS ou entropie, TOF, monitorage température +/- couverture chauffante
- Pose de 1 VVP avec tri tube

- Bolus de clonidine **1µg/kg** de poids idéal (estimé selon la formule de Lorentz avec la taille) à faire en IVL dès le pose de VVP
- Puis **1 µg/kg/h** poursuivi jusqu'au début de la fermeture, préparation de seringue à 30 µg/ml **(4 amp de 150 µg/1ml dans 16ml de NaCL 0,9 %), dose fixe si pas de support en nad.**
- Bolus lidocaine 1 % **2 mg/kg** de poids idéal ivl puis **1,5 mg/kg/h** poursuivi jusqu'au début de la fermeture
- Antibioprophylaxie selon les recommandations françaises 2018: cefoxitine 2g + metronidazole 1g, si allergie imidazolé + gentamicine 5mg/kg

- Ne pas faire d'injection de Magnésium ; littérature contradictoire, interaction avec les curares, effet hypotenseur, étude de l'effet hémodynamique de la clonidine seule.

3° Induction anesthésique :

- Bolus de kétamine 0,2 – 0,5 mg/kg puis réinjection toutes les heures 0,15mg/kg
- Induction propofol 2mg/kg puis titration complémentaire si nécessaire
- Curarisation pour intubation (molécule au choix)
- Bolus de dexaméthasone 8mg
- Bolus de profenid 1mg/kg en l'absence de contre – indication, à l'induction.
- **Pas d'injection de morphinique à l'induction ou en entretien, pas de sufentanil ni rémifentanil pour l'intubation.**
- En cas d'anesthésie non satisfaisante, par exemple réactions sympathiques (tachycardie, hypertension) lors de la chirurgie : injection complémentaire de morphinique (sufentanil).

Préciser les raisons en commentaire libres dans Diane et si le morphinique a été efficace.

- Pré-oxygénation en VS ou VSAI à l'appréciation du praticien.
- Intubation orotrachéale par laryngoscopie puis ventilation mécanique
- Entretien de l'anesthésie par sévoflurane pour BIS 40 – 60 sans N20 ou propofol selon score d'Apfel.

4° Gestion de l'anesthésie

- Correction des épisodes hypotensifs (PAS < 90 mmHg ou PAM < 65 mmHg) par éphedrine ou néosynéphrine ou NAD IVSE
- Correction d'une bradycardie < 40 min par atropine 0,02 mg/kg.

Si hypotension à l'induction : préferer vasoconstricteur ou remplissage plutôt que diminution des doses de clonidine

- **Diminution des vitesses de clonidine si nécessité de support aminergique par nor-adrénaline**.

- Apports liquidiens per opératoires de base 4 ml/kg/h par isofundine, remplissage vasculaire par cristalloïde balancé si hypovolémie
- Monitorage du débit cardiaque selon protocole de service basé sur le score POSPOM.

5° Fin de chirurgie et antalgie post opératoire :

- Utiliser le groupe de prescription opium dédié (Digidune post op), cocher les items de surveillance RACC, privilégier le po et cathéter rincé en SSPI pour lever précoce.

- paracétamol 15mg/kg, acupan 20mg, infiltration des orifices de trocard naropéine 0,2 % 0,2 ml/kg
- décurarisation selon RFE SFAR 2018
- NVPO, prévention primaire si facteurs de risque par dropéridol, odensétron en rescue.
- extubation en salle
- pas de sonde urinaire ou sng sauf indication chirurgicale

- **antalgie SSPI par titration de morphine**
- surveillance des constantes, EVA et score de somnolence en SSPI
- cathéter obturé en sortie de SSPI

- paracétamol tramadol en service per os, morphine per os en recours
- alimentation et lever précoce.

Bien préciser en commentaire libre dans Diane tous les évènements indésirables (hypotension réfractaire, bradycardies, retard de réveil, somnolence post op …) ou autres commentaires.

THÈSE DE : Mr SEIFFERT Virgile

TITRE : ACCRA : Anesthésie sans opiacés utilisant la Clonidine en chirurgie Colo-Rectale coelioscopique pour Réhabilitation Accélérée, étude observationnelle rétrospective au CHU de Grenoble.

RESUME :

Les patients opérés de chirurgie colo-rectale programmée ont une morbidité péri-opératoire supérieure à 30%. L'épargne des morphiniques est au coeur de la réhabilitation post opératoire. L'anesthésie sans morphinique (OFA) tend à se développer avec les agonistes α2 adrénergiques comme la clonidine. La tolérance hémodynamique de ces molécules freine leur utilisation.

ACCRA est une étude rétrospective observationnelle s'intéressant aux patients opérés de chirurgie colorectale programmée par coelioscopie entre avril 2019 et avril 2020. L'objectif principal était d'analyser la tolérance hémodynamique des patients ayant bénéficié d'un protocole d'OFA basé sur la clonidine. Les objectifs secondaires étaient la tolérance hémodynamique post opératoire, la qualité du bloc sympathique per anesthésique, les doses de drogues anesthésiques et antalgiques utilisées, les durées de séjour patient, les complications avant le 7e jour post opératoire et l'analyse des conversions en laparotomie.
114 patients ont été opérés de chirurgie colorectale programmée sur la période d'étude ; 42 ont bénéficié du protocole OFA du service. 48% des patients ont eu au moins un événement hémodynamique significatif. Parmi les 13 patients n'ayant pas bénéficié du protocole OFA, la proportion est de 38%.

L'OFA à base de clonidine est à risque d'évènements hémodynamiques ; une étude randomisée comparant cette technique, à une anesthésie avec épargne morphinique multimodale, serait nécessaire pour détecter un éventuel sur-risque cardio-vasculaire et pour préciser les bénéfices en terme de réhabilitation post-opératoire.

MOTS CLES : OFA, clonidine, RAC, hypotension per-opératoire

JURY :

M. le Professeur Jean François PAYEN DE LA GARANDERIE, Président du jury
M. Le Professeur Pierre ALBALADEJO
M. Le Professeur Pierre BOUZAT
M. Le Professeur Jean Luc FAUCHERON
M. Le Docteur Florian GRIMALDI, Directeur de thèse

SOUTENANCE :

Le 1er juillet 2020 à GRENOBLE